

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

**Tiroidin Folliküler Paterndeki Lezyonları Ve Klasik
Tiroid Papiller Karsinomun Ayırıcı Tanısında Sitolojik
Özelliklerin Ve Nükleer Yapı Analizlerinin
Karşılaştırılması**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. EMEL RODOPLU ÜNAL**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. PINAR UYAR GÖÇÜN**

**ANKARA
ARALIK 2016**

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

**Tiroidin Folliküler Paterndeki Lezyonları Ve Klasik
Tiroid Papiller Karsinomun Ayırıcı Tanısında Sitolojik
Özelliklerin Ve Nükleer Yapı Analizlerinin
Karşılaştırılması**

UZMANLIK TEZİ

Dr. EMEL RODOPLU ÜNAL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. PINAR UYAR GÖÇÜN

ANKARA

ARALIK 2016

TEŞEKKÜR

Zor ve uzun bir süreç olan tez dönemimde desteğini ve emeğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Pınar Uyar Göçün'e çok teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince, patolojiye dair bildikleri yanı sıra dostluklarını ve rehberliklerini esirgemeyen değerli hocalarım; Prof. Dr. Ömer Uluoğlu, Prof. Dr. Leyla Memiş, Prof. Dr. Ayşe Dursun, Prof. Dr. Gülen Akyol, Prof. Dr. Aylar Poyraz, Prof. Dr. Nalan Akyürek, Prof. Dr. Özlem Erdem, Doç. Dr. İpek Işık Gönül, Doç. Dr. Güldal Esendağlı ve Yrd. Doç. Dr. Özgür Ekinci'ye minnettarlığı bir borç bilirim.

Tezimin morfometrik analiz kısmındaki değerli katkıları için ODTÜ Elektrik Elektronik Mühendisliği Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Uğur Halıcı ve yüksek elektrik elektronik mühendisi Eren Şems Halıcı'ya çok teşekkür ederim.

Daima birlikte çalışmaktan gurur duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, mesai arkadaşlarımız tüm laboratuvar, arşiv ve sekreterlik personeline, sevgili eşim Hidayet Ünal'a, biricik oğlum Poyraz Ünal'a ve hayatımın her anında yanımda olduklarını bildiğim annem ve babama en içten sevgilerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Emel Rodoplu Ünal

Ankara, 2016

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER.....	v
RESİMLER.....	vi
TABLolar.....	x
GRAFİKLER.....	xiii
KISALTMALAR.....	xv
1 GİRİŞ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tiroid Follikül Hücresi	3
2.2 Tiroid Nodülleri	4
2.3 Papiller Karsinom ve Tirodin Folliküler Lezyonları	5
2.3.1 Papiller Karsinom.....	5
2.3.2 Folliküler Varyant Papiller Karsinom	8
2.3.3 NIFTP	13
2.3.4 Folliküler Adenom	16
2.3.5 Folliküler Karsinom	19
2.3.6 Adenomatoid Nodül	21
2.4 İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi.....	23

2.5	Bethesda Sınıflama Sistemi	24
2.5.1	Tanısal Terminoloji ve Rapor Formatı	24
2.5.2	Bethesda 1: Nondiagnostik ya da Yetersiz	26
2.5.3	Bethesda 2: Benign	30
2.5.4	Bethesda 3: Önemi Bilinmeyen Atipi veya Önemi Bilinmeyen Foliküler Lezyon	35
2.5.5	Bethesda 4: Foliküler Neoplazi ya da Foliküler Neoplazi Şüphesi	39
2.5.6	Bethesda 5: Malignite Şüphesi	41
2.5.7	Bethesda 6: Malign	45
2.6	Morfometri ve Doku Analizi	54
3	GEREÇ ve YÖNTEM	55
3.1	Olguların Seçilmesi	55
3.2	Histopatolojik ve Sitolojik Değerlendirme	55
3.3	İncelenen parametreler:	56
3.4	Morfometrik inceleme	56
3.5	Verilerin Değerlendirilmesi	61
3.6	Etik Kurul Onayı	61
4	BULGULAR	62
4.1	Hastaların Demografik Özellikleri ve Lezyonların Özellikleri	62
4.2	Seçilen Lezyonların Sitolojik Özellikleri	64

4.3	Morfometrik Bulgular.....	90
5	TARTIŞMA.....	115
6	SONUÇLAR	134
7	ÖZET	141
8	SUMMARY	146
9	KAYNAKLAR.....	151

ŞEKİLLER

Şekil 1: <i>FVPTK Klinik Davranış</i> [37]	12
Şekil 2: <i>FVPTK Moleküler Özellikler</i> [47]	12
Şekil 3: <i>Morfometrik analizde kullanılan Mathworks Matlab Image Processing Toolbox programı</i>	59
Şekil 4: <i>NIFTP vakasında Metlab morfometrik analiz programında değerlendirilmek üzere işaretlenmiş olan hücreler (PAPx400)</i>	59

RESİMLER

<i>Resim 1: İnce bir fibröz kapsül ile çevrili selüler FA (H&Ex100).</i>	97
<i>Resim 2: Makro ve mikrofolliküllerden oluşan, kapsül invazyonu gösteren FK (H&Ex40).</i>	97
<i>Resim 3: Kalın kapsül içeren bir FK vakasında kapsül içinde tümöral hücreler (H&Ex40).</i>	98
<i>Resim 4: Kapsül içermeyen, basıklaşmış follikül epitel hücreleri ve kolloidden zengin büyük nodüllerden oluşan AN (H&EX40).</i>	98
<i>Resim 5:Çevre tiroid parankiminden iyi bir sınırla ayrı yer yer ince fibröz kapsül içeren NIFTP(H&Ex40).</i>	99
<i>Resim 6: NIFTP. Çevre tiroid parankimine göre irileşmiş, üstüste düşüş gösteren ve nükleer çentiklenme içeren hücreler (H&Ex400).</i>	99
<i>Resim 7: Düzensiz şekilli, iri ve üstüste nükleuslu follikül hücreleri ile karakterli düzensiz şekilli folliküllerden oluşan NIFTP (H&Ex400).</i>	100
<i>Resim 8:Fibroz kapsülle çevrili küçük ve orta büyüklükte folliküllerden oluşan NIFTP. Kapsül altında yaygın şeffaflaşma mevcuttur (H&Ex100).</i>	100
<i>Resim 9:Üst üste düşüş gösteren, düzensiz şekilli, nükleer kontürleri bozuk ancak yaygın şeffaflanma göstermeyen follikül epitel hücrelerinden oluşan NIFTP (H&Ex400).</i>	101
<i>Resim 10:Tümör kapsülü dışına çıkmış tümöral hücreler içeren invaziv enkapsüle FVTPK (H&Ex100).</i>	101

Resim 11: <i>AN. Folliküler patern ile karakterli tek tabakalı düşüş gösteren, gevşek koheziv follikül epitel hücreleri (PAPx400).</i>	102
Resim 12: <i>PTK. İntranükleer inklüzyon ve intranükleer çentiklenme içeren papiller fragman. Hücrelerin nükleer kromatin paterni ileri derecede granülerdir (PAPx1000).</i>	102
Resim 13: <i>PTK. Belirgin üst üste düşüş, çentiklenme ve molding (yuvarlak içinde gösterilmiştir) gösteren, inklüzyon benzeri alanlar içeren papiller karsinom (PAPx1000).</i>	103
Resim 14: <i>FK. Kalabalık, üstüste düşüş gösteren, yer yer anizonükleoz içeren follikül epitel hücreleri (PAPx 400).</i>	103
Resim 15: <i>AN. Üst üste düşüş paterni gösteren, üniform, küçük, yer yer nükleer çentiklenme (kırmızı oklar)içeren düzgün sınırlı nükleuslar (PAPx1000).</i>	104
Resim 16: <i>FA. Temiz bir zeminde belirgin mikrofolliküler patern içeren irileşmiş tek tabakalı düşüş gösteren follikül epitel hücreleri (PAPx400).</i>	104
Resim 17: <i>AN. Aynı boyutta küçük ve yuvarlak hücrelerden oluşan kompakt kromatine sahip granülarite artışı içermeyen follikül epitel hücreleri (PAPx1000).</i>	105
Resim 18: <i>İFVTPK. İrileşme göstern hücreler üstüste düşüş, molding (yuvarlak içinde gösterilmiştir) ve elongasyon göstermektedir. Nükleer sınırlar düzensizdir (PAPx400).</i>	105
Resim 19: <i>NIFTP. Folliküller patern içeren tümör hücreleri ve yer yer artmış granülarite ile karakterli NIFTP hücreleri. Yer yer elongasyon ve nükleer sınır düzensizliği izlenmektedir (PAPx1000).</i>	106

Resim 20: <i>FA. İrileşmiş, kalabalıklaşmış, belirgin anizonükleoz, elongasyon ve nükleer membran düzensizliği içeren ve yer yer molding içeren follikül epitel hücreleri (PAPx400).</i>	106
Resim 21: <i>İntranükleer inklüzyon (kırmızı ok) içeren NIFTP. Hücreler irileşmiş görünümde olup üstüste düşüş, molding (yuvarlak içinde gösterilmiştir) ve elongasyon göstermektedir (PAPx400).</i>	107
Resim 22: <i>Mikrofolliküler patern içeren tek tabakalı fokal üst üste düşüş gösteren, İNSİ (kırmızı ok) ve İNSİ benzeri alan (sarı ok) içeren PTK hücreleri (PAPx400).</i>	107
Resim 23: <i>Folliküller patern içeren tümör hücreleri ve yer yer irileşmiş, artmış granülarite ile karakterli İFVTPK hücreleri (PAPx1000).</i>	108
Resim 24: <i>Anizonükleoz ve granülaritede artış ile karakterli FK hücreleri (PAPx1000).</i>	108
Resim 25: <i>FA. Hafif granülarite artışı içeren follikül epitel hücreleri (PAPx1000).</i>	109
Resim 26: <i>Tiroidin Folliküler Paternli Lezyonlarının ve PTK'nın Düşüş Paternleri ve selülaritelerinin karşılaştırılması. A) NIFTP, mikrofolliküler patern (PAPx200). B) İFVTPK, mikrofolliküler patern (PAPx100). C) PTK, papiller patern (PAPx200). D) FK, mikrofolliküler patern (PAPx200). E) FA, mikrofolliküler patern (PAPx100). F) AN, Mikrofolliküler patern (PAPx200).</i> .	110
Resim 27: <i>FK. Tek tabakalı düşüş gösteren belirgin mikrofolliküler patern içeren follikül epitel hücreleri (PAPx400).</i>	111

Resim 28:FA. Folliküler hücrelerden oluşan sınıtial doku fragmanı, dağınık mikrofolliküller ve tek tek hücreler (PAPx200).	111
Resim 29: Fibröz doku içeren FK yayması (MGGx200).	112
Resim 30: İntratümöral hyalen fibrozis ile karakterli FK (H&Ex200.	112
Resim 31: Kalın fibröz kapsül içeren FK (H&Ex40).	113
Resim 32:Sınıtial fragman halinde, irileşmiş, nükleer angülasyon (köşelenme) ve elongasyon ile karakterli İFVTPK hücreleri (PAPx400).	113
Resim 33: PTK. Papiller düşüş paterni ve periferik palizatlanma (PAPx200)... ..	114
Resim 34: NIFTP. Anizonükleoz içeren tek tabakalı düşmüş follikül epitel hücreleri (PAPx400.	114

TABLÖLAR

Tablo 1:EFVPTK İçin Tanısal Kriterler Konsensusu	15
Tablo 2:NIFTP Tanı Kriterleri	16
Tablo 3: <i>Tiroid Sitopatolojisi Raporlanmasında Bethesda Sistemi; Önerilen Tanısal Kategoriler</i>	25
Tablo 4: <i>Tiroid Sitopatoloji Raporlaması İçin Bethesda Sistemi; Atfedilen Malignite Riski ve Önerilen Klinik Yaklaşım</i>	26
Tablo 5: <i>Tablo 4'te gösterilen NIFTP vakasının morfolometrik analiz sonuçları ...</i>	60
Tablo 6: <i>Hastaların Demografik Özellikleri ve Lezyonların Özellikleri</i>	63
Tablo 7: <i>Yaşın Gruplar Arası Karşılaştırılması (Ort.±SS)</i>	63
Tablo 8: <i>Cinsiyetin Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	64
Tablo 9: <i>Lob'un Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	64
Tablo 10: <i>Sitoloji Tanısının Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	65
Tablo 11: <i>Selülarite'nin Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	66
Tablo 12: <i>Kohezyon'un Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	67
Tablo 13: <i>Kolloid'in Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	68
Tablo 14: <i>Papiller Düşüşün Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	69
Tablo 15: <i>Üst Üste Düşüşün Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	70
Tablo 16: <i>Nükleer Boyutun Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	71
Tablo 17: <i>Nükleer Membran Düzensizliğinin Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	72
Tablo 18: <i>Nükleer Çentiklenmenin Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	74

Tablo 19: <i>İNSİ'nin Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	75
Tablo 20: <i>Granülarite'nin Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	76
Tablo 21: <i>Nükleol Belirginliği'nin Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	77
Tablo 22: <i>Mikrofolliküler Yapılanma'nın Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	78
Tablo 23: <i>Makrofolliküler Yapılanmanın Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	79
Tablo 24: <i>Dev Hücrenin Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	80
Tablo 25: <i>Lenfosit'in Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	80
Tablo 26: <i>Hürthle Hücresinin Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	80
Tablo 27: <i>Makrofaj'in Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	81
Tablo 28: <i>Molding'in Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	81
Tablo 29: <i>Fibröz Dokunun Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	82
Tablo 30: <i>Üç Boyutlu Düşüşün Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	83
Tablo 31: <i>Elongasyon'un Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	84
Tablo 32: <i>Skumoid Sitoplazmanın Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	85
Tablo 33: <i>Periferik Palizatlanma/Çerçeve Hattın Gruplar Arası Karşılaştırılması</i> <i>[n (%)]</i>	86
Tablo 34: <i>Anizonükleoz'un Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]</i>	87
Tablo 35: <i>Tüm Sitomorfolojik Veriler</i>	88
Tablo 36: <i>Area'nın Gruplar Arası Karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SS)</i>	90
Tablo 37: <i>Homogeneity'in Gruplar Arası Karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SS)</i>	92
Tablo 38: <i>Border Smoothness'in Gruplar Arası Karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SS)</i>	93

Tablo 39: <i>Eccentricity</i> 'in Gruplar Arası Karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SS)	94
Tablo 40: <i>Solidity</i> 'in Gruplar Arası Karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SS).....	95
Tablo 41: <i>Perimeter</i> 'in Gruplar Arası Karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SS).....	96



GRAFİKLER

Grafik 1: <i>Gruplar Arası Yaş Dağılımı</i>	63
Grafik 2: <i>Sitoloji Tanısının Gruplar Arası Karşılaştırılması</i>	66
Grafik 3: <i>Selülarite'nin Gruplar Arası Karşılaştırılması</i>	67
Grafik 4: <i>Kohezyon'un Gruplar Arası Karşılaştırılması</i>	68
Grafik 5: <i>Kolloid'in Gruplar Arası Karşılaştırılması</i>	69
Grafik 6: <i>Papiller Düşüşün Gruplar Arası Karşılaştırılması</i>	70
Grafik 7: <i>Nükleer Boyutun Gruplar Arası Karşılaştırılması</i>	71
Grafik 8: <i>Nükleer Membran Düzensizliğinin Gruplar Arası Karşılaştırılması</i>	73
Grafik 9: <i>Nükleer Çentiklenmenin Gruplar Arası Karşılaştırılması</i>	74
Grafik 10: <i>İNSİ'nin Gruplar Arası Karşılaştırılması</i>	75
Grafik 11: <i>Granülarite'nin Gruplar Arası Karşılaştırılması</i>	77
Grafik 12: <i>Mikrofolliküler Yapılanma'nın Gruplar Arası Karşılaştırılması</i>	78
Grafik 13: <i>Makrofolliküler Yapılanmanın Gruplar Arası Karşılaştırılması</i>	79
Grafik 14: <i>Molding'in Gruplar Arası Karşılaştırılması</i>	82
Grafik 15: <i>Fibröz Dokunun Gruplar Arası Karşılaştırılması</i>	83
Grafik 16: <i>3 Boyutlu Düşüşün Gruplar Arası Karşılaştırılması</i>	84
Grafik 17: <i>Elongasyon'un Gruplar Arası Karşılaştırılması</i>	85
Grafik 18: <i>Skumoid Sitoplazma'nın Gruplar Arası Karşılaştırılması</i>	86
Grafik 19: <i>Anizonükleoz'un Gruplar Arası Karşılaştırılması</i>	87
Grafik 20: <i>Area'nın Gruplar Arası Karşılaştırılması</i>	91
Grafik 21: <i>Homogeneity'in Gruplar Arası Karşılaştırılması</i>	92
Grafik 22: <i>Border Smoothness'in Gruplar Arası Karşılaştırılması</i>	93

Grafik 23: <i>Eccentricity</i> 'in Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	94
Grafik 24: <i>Solidity</i> 'in Gruplar Arası Karşılaştırılması	95
Grafik 25: <i>Perimeter</i> 'in Gruplar Arası Karşılaştırılması	96



KISALTMALAR

ADTK: Az Diferansiye Tiroid Karsinomu

Anİz: Anizonükleoz

ASA: Amerikan Tiroid Derneği (American Thyroid Association)

AUS: Önemi Belirsiz Atipi (Atypia Of Unknown Significance)

BFN: Benign folliküler nodül

BT: Bilgisayarlı Tomografi

FA: Folliküler Adenom

FK: Folliküler Karsinom

FLUS: Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon (Follicular Lesion Of Undetermined Significance)

FN: Folliküler Neoplazi

FNK: Folliküler Neoplazi Kuşkusu

FVPTK: Folliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu

GH: Graves Hastalığı

GÜTF: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

H&E: Hematoksilen-Eozin

HMWK: Yüksek Moleküler Ağırlıklı Keratin (High Molecular Weight Keratin)

İİA: İnce İğne Aspirasyonu

İHK: İmmünohistokimya

İNSİ: İntranükleer SitoplazmikPseudoinklüzyonlar

İTK: İndiferansiye Tiroid Karsinomu

LMWK: Düşük Moleküler Ağırlıklı Keratin (Low Molecular Weight Keratin)

LT: Lenfositik Tiroidit

MNG: Multinodüler Guatr

MR: Manyetik Rezonans

MŞ: Malignite Şüphesi

MTK: Medüller Tiroid Karsinomu

NCI: Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute)

NIFTP: Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren noninvaziv folliküler tiroid neoplazisi (Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like features)

NG: Nodüler Guatr

N/S: Nükleus/Sitoplazma

PPAR: Peroksizom Proliferator-Activated Reseptörü

PTH: Parathormon

PTK: Papiller TiroidKarsinomu

RAİS: Radyoaktif İyot Sintigrafisi

TİİAS: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi

TSRBS: Tiroid Sitolojisi Raporlamasında Bethesda Sistemi

TTF-1: Tiroid Transkriptör Faktör-1

USG:Ultrason

1 GİRİŞ

Tiroid nodülleri toplumumuzda sıklıkla görülmektedir. Tiroid nodüllerinin natürünü göstermek için kullanılan tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisi (TİİAS) hem yüksek tanı verme oranı, hem mortalite ve morbidite oranlarının düşük olması nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. TİİAS'ın rutin kullanıma girmesi ile gereksiz tiroid cerrahisi büyük oranda azalmıştır. Aspirasyon alanında deneyimli ellerce uygulandığında bile sitolojinin zaman zaman arada kaldığı, net tanı koyamadığı vakalar olmaktadır. Bu vakalar klinik ve radyolojik olarak takip edilmekte veya gerekli görülürse cerrahiye gönderilmektedir[1].

Tiroidin en sık görülen kanseri papiller tiroid karsinomudur (PTK)[1]. PTK'nın alt tipleri (varyantları) mevcuttur. Alt tiplerin tanısı sitolojide her zaman kolay olmamaktadır. Bunlardan folliküler varyant papiller tiroid karsinomu (FVPTK), sitolojik olarak çoğu zaman, Bethesda raporlama sistemine göre “Önemi belirsiz atipi (Atypia Of Unknown Significance-AUS)”, “folliküler neoplazi (FN)/ “folliküler neoplazi kuşkusu (FNK)” veya “malignite şüphesi (MŞ)” tanısı almaktadır[2]. Bizim de günlük rutinimizde tiroid sitolojisinde tanı açısından en problemli vaka grubumuz FVPTK'dır. Klasik PTK hücreleri normal follikül epitel hücrelerine göre daha iri nükleuslara sahiptir ve kromatin paterni ince granülerdir. Değişen oranlarda papiller yapılar ve intranükleer sitoplazmik psödoinklüzyon (İNSİ) içerirler. FVPTK'da ise bu değişiklikler minimaldir. Sitolojinin net tanı koyamadığı vakalarda moleküler çalışmalar yardımcı olabilir. Ancak FVPTK ile folliküler adenom (FA) ve folliküler karsinom (FK) benzer

moleküler değişikliklere sahip oldukları için moleküler yöntemler ayırıcı tanıda yardımcı değildir[3].

Bu alışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi (GÜTF) Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda sitolojik ve histopatolojik olarak tanı alan folliküler paterndeki tiroid lezyonları olan FVPTK, FA, FK ve adenomatöz nodül (AN) ile klasik PTK hücrelerinin sitolojik özellikleri tekrar gözden geçirilmiş, morfometrik ve nükleer yapı (texture) analizleri yapılmış ve gruplar arası farklılıklar karşılaştırılmış ve yorumlanmıştır.

Bu alışma ile tiroid sitolojilerinde morfolojik, morfometrik ve nükleer yapı analizi ile yeni ve objektif tanı kriterleri oluşturarak tanı ve tedavide daha etkin rol oynayabilmek amaçlanmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Tiroid Follikül Hücresi

Tiroidin follikülleri döşeyen hücreler olan folliküler hücreler (tirositler) tiroid bezinin fonksiyonel durumuna göre şekil ve boyut farklılıkları göstermektedir. Bu hücreler morfolojik olarak yassı, küboidal veya kolumnar görünümde olabilirler. Küboidal hücreler sayıca en fazladırlar ve majör fonksiyonları kolloid sekrete etmektir. Daha az sayıdaki kolumnar hücreler tiroglobülin içeren kolloidin rezorbe edilmesinde, aktive olmuş hormonların serbest bırakılmasında ve kan damarlarına salgılanmasında görevlidir. Yassı hücreler ise nispeten inaktif hücrelerdir.

Follikül düzeyinde fonksiyonel polarite izlenebilir. Bir follikül bir tarafında yassı hücreler, bir tarafında küboidal veya kolumnar hücreler içerebilir.

Hücresel düzeyde tüm follikül hücreleri belirli bir polarite gösterir. Hücrelerin tabanları bazal membrana otururken hücrelerin apeksi folliküllerin lümenlerine bakar. Nükleusun yeri, boyutu ve sitoplazmanın komponentleri önemli ölçüde değişkenlik gösterebilir. Dinlenme halindeki tiroidde nükleus yuvarlak ya da oval ve hücrenin ortasında yerleşmiş olup genellikle ekzantrik yerleşimli nükleol içermektedir. Kromatini ince granüler veya kümelenmiş görünümde olabilir. Aktif olarak sekresyon yapan hücrelerde ise nükleus büyük olup sitoplazmanın apikal genişlemesi nedeniyle bazal yerleşimlidir. Sitoplazma zayıf eozinofilik görünümündedir[4].

Ultrasr kt rel olarak folliküler hücreler kolloid çevresinde, hücreleri  evre stromadan ayıran bazal membran üzerinde tek tabakalı bir sıralanma göstermektedir. Hücrelerin yüzeyinden, sayıları ve uzunlukları hücrenin fonksiyonel durumuna göre artan mikrovilluslar çıkmaktadır. Komşu hücrelerin membranları hücreler arası bağlantılar ile birbirine kenetlenmiş durumdadır[5],[6, 7]. Sitoplazma değişen miktarlarda endoplazmik retikulum, genellikle küçük mitokondriler ve lizozomlardan oluşmaktadır. Mitokondri sayısı arttığında hücre sitoplazmaları yoğun eozinofilik granüler görünüm kazanmaktadır[4].

2.2 Tiroid Nodülleri

Bir tiroid nodülü, çevresindeki tiroid parankiminden farklı olan ayrı bir lezyondur. Ancak bazı a ıkar lezyonlar belirgin bir radyolojik anormalli e uymayabilir[8]. Bu tür anormallikler tiroid nodüllerinin kesin tanımına uymamaktadır. Ancak nonpalpable nodüllerin aynı boyuttaki ultrasonografik olarak kanıtlanmış palpabl nodüller ile benzer malignensi riskini taşıdığı gösterilmiştir[9].

Tiroid nodülleri sık rastlanan bir klinik problem olup palpabl tiroid nodüllerinin prevalansı yaklaşık % 5'tir. Ancak, ultrason (USG) veya diğer radyolojik tetkikler ile tespit edilebilir nodüller dikkate alındığında tiroidin nodüler hastalık prevelansı %50'ye yakındır[10, 11]. USG incelemesi tiroid nodüllerinin tanısındaki en sensitif metod olup palpasyon ile ele gelmeyen nodüllerin bile tanısına imkan sa lar. Günümüzde ise radyolojik tetkikler artan sıklıkla yapılmakta olup daha fazla nodül tanımlanmakta ve örneklenmektedir. Gereksiz prosedürleri en aza indirmek için Amerikan Tiroid Derneği (American

Thyroid Association-ASA) malignite açısından kuvvetli bir şüphe içermeyen 1cm' in altındaki herhangi bir nodülün örneklenmemesini önermektedir[12]. Nonfonksiyonel tirod nodüllerinin %90 oranında benign olduğu bilinmektedir[13]. Hipoekojenite, mikrokalsifikasyon, düzensiz sınırlar ve hipervaskülarite gibi bazı USG özellikleri tiroid nodüllerinin malign olma olasılığını arttıran özellikler olsa da TİİAS değerlendirmenin başıca bir bileşeni olmaya devam etmektedir[14].

2.3 Papiller Karsinom ve Tirodin Folliküler Lezyonları

2.3.1 Papiller Karsinom

PTK, folliküler hücre diferansiasyonu gösteren ve kendine özgü nükleer özellikler içeren malign bir epitelyal tümördür. Çoğunlukla 20-50 yaş arasındaki erişkinlerde görülmekte olup kadınlarda erkeklere oranla 4 kat fazla izlenmektedir. Elli yaşın üzerinde kadın cinsiyet baskınlığı azalmaktadır. Kırkbeş yaş altındaki hastalarda yaşam süreleri %90'ın üzerindedir.

Otopsi serilerinde ve tiroidektomilerde insidental olarak tanı alan papiller karsinom prevalansı %5-35 arasında değişmektedir. Bu varyasyon çoğunlukla örnekleme tekniğinden kaynaklanmaktadır. Klinik olarak izlenen tümörlerin insidansı otopsi serilerindeki oranlardan çok daha azdır[15]. PTK etyolojisi radyasyon maruziyeti ile yakın ilişkili olup PTK insidansı dünya genelinde yükselmekte olmasına rağmen bu tümör nedeniyle ölüm oranları düşme eğilimindedir.

PTK klinik olarak radyoaktif iyot sintigrafisinde (RAİS) soğuk nodül olarak izlenen palpable kitle şeklinde görülmektedir. İyot eksikliği olan bölgelerde

sıklıkla multinodüler guatr lı (MNG) tiroid bezinde daha belirgin bir nodül şeklinde prezente olabilen PTK, iyot eksikliği olmayan bölgelerde ise normal tiroid bezinde palpable tek bir nodül şeklinde izlenir.

Tanıda USG, RAİS, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemleri de kullanılabirse de T İAS papiller tiroid karsinomu tanısı için sıklıkla kullanılan etkin bir yöntemdir.

Makroskopik olarak çoğu PTK düzensiz sınırlı, kirli-beyaz renkli ve  evre tiroid parankimine infiltrasyon gösteren solid kitleler oluştursa da makroskopik paternler çeşitlilik gösterebilir. Tümör boyutları değişken olabilirken çok odaklılık ve kistik değişiklikler sık izlenen özelliklerdir.

Sitolojik olarak klasik PTK, dallanan papiller yapılar şeklinde d    ş paterni gösteren, tek tabakalı veya üç boyutlu d    ş gösteren kümelerden oluşan hücreler olarak izlenir. Tümör hücreleri çoğunlukla küboidal olup kolumnar, poligonal, iğsi veya skuamöz morfolojide olabilirler. Nükleus tipik olarak irile mi  olup irreg lerdir ve genellikle nükleer membrana yakın k   n nükleol içerir. Nükleer kromatin granüler görünümde izlenir. Nükleer  entiklenmeler ve pseudoinklüzyonlar sık görülür. Sakız benzeri kolloid (chewing gum), multinükleer dev hücreler ve psammom cisimcikleri yardımcı ek bulgulardır[15].

Histolojik incelemede PTK'nın karakteristik nükleer özellikleri olan irile me, elongasyon ve üstüste d    ş izlenirken nükleer  effaflanma, buzlu cam görünümü ve kont r düzensizlikleri de bulgulara sıklıkla eşlik eder. A ıkar

papiller yapılanma göstermeyen tümörlerde PTK tanısı çoğu vakada izlenen bu nükleer özelliklere dayanarak konulur[16].

Papiller yapılar tipik olarak dallanan kompleks yapılar şeklindedir. Papillaları oluşturan hücreler polaritelerini kaybetmiş, soluk veya eozinofilik sitoplazmalı hücrelerdir. Yapısal olarak pür papiller büyüme paterni görmek çok zordur. Genellikle değişen boyutlarda folliküller, solid ve trabeküler paterndeki tümör hücreleri izlenir. Kistik değişiklikler ve psammom cisimleri sıklıkla izlenirken intratümöral sklerozis ve peritümöral lenfatik infiltrasyon daha az sıklıkla görülen özelliklerdir[15].

İmmünohistokimyasal olarak PTK'lar sitokeratin, tiroglobülin ve tiroid transkriptör faktör-1 (TTF-1) pozitif, sinaptofizin ve kromogranin negatiftir. HBME-1, galektin-3, keratin 19, S100, yüksek moleküler ağırlıklı keratin (HMWK), östrojen reseptörü ve RET immünohistokimyasal (İHK) boyaları papiller karsinom tanısını doğrulamak için kullanılabilen yardımcı markırlardır[15, 17-19].

Bazı papiller karsinomlar özel büyüme paternleri, hücre tipleri ve stromal reaksiyonlar içerir. Bu spesifik özellik izlenen baskın özellik ise tümör özel histolojik varyant olarak isimlendirilebilir. PTK'ların folliküler, onkositik, şeffaf hücreli, diffüz sklerozan, tall cell (uzun hücreli), kolumnar hücreli ve solid varyantları mevcuttur. Ayrıca fokal insüler komponent, fasiit benzeri stroma, skuamöz hücreli veya mukoepidermoid karsinom, içsi veya dev hücreli karsinom alanların da eşlik ettiği klasik PTK'lar mevcuttur[15].

Reseptör tirozin kinaz genlerinin (RET ve TRK) kromozal rearrajmanları PTK'da izlenen en sık yapısal genetik değişikliklerdir. Yetişkin sporadik papiller karsinomlarda RET/PTC isimli RET rearranjmanının insidansı %20-30[20, 21] iken bu oran çocuk ve genç erişkinlerde %45-60[22, 23] ve kaza ile veya terapötik olarak radyasyona maruz kalan hastalarda %50-80[24, 25] oranındadır. PTK'da ayrıca %10 oranında TRK rearranjmanı [26], yaklaşık %10 oranında RAS mutasyonları[27] ve %70'e varan oranda BRAF mutasyonları[28, 29] izlenmektedir.

Papiller tiroid karsinomun prognozu mükemmeldir. On yıllık yaşam oranı %90'ın üzerinde olup genç hastalarda bu oran %98'in üzerine çıkmaktadır. Tümördeki papiller ve folliküler alanların oranı prognoz ile ilişkili değildir. Ancak ileri yaş, artan tümör boyutu, ekstratiroidal yayılım, yetersiz cerrahi, uzak metastaz ve vasküler invazyon prognozu kötü etkilemektedir. Ayrıca uzun hücreli (tall cell) ve kolumnar hücreli varyantlar klasik PTK'lara göre daha kötü prognoz göstermektedir[15].

2.3.2 Folliküler Varyant Papiller Karsinom

FVPTK ilk kez 1960 yılında Lindsay tarafından tanımlanmış olup 1970'lerin sonlarına doğru Rosai ve Chen papiller yapılar yerine neoplastik folliküllerden oluşan ancak nükleer özellikleri klasik PTK'ların nükleer özelliklerini gösteren tümörler olarak tanımlamış ve isimlendirmişlerdir[30].

Enkapsüle FVPTK insidansı son 2-3 dekatta 3 kata kadar artmış olup Avrupa ve Kuzey Amerika'da tanı alan tüm tiroid kanserlerinin %10-20'sini

oluşturmaktadır[31, 32]. Bu artış bu antite hakkındaki çalışmaların artmasına neden olmuştur.

FVPTK papiller karsinomun en sık izlenen varyantı olup tüm PTK'ların içindeki sıklığı %9-41 arasında değişmektedir[33, 34]. Ancak rutin cerrahi patoloji pratiğinde sık tanı konulan bir antite olan enkapsüle FVPTK tanısını koymak hem sitopatolojide, hem frozen incelemede, hem de histolojik incelemede zordur. Tiroid patolojisinde deneyimli patologlar arasında bile tanılar arasında uyum oranı düşüktür (%39)[35, 36].

FVPTK'nın enkapsüle ve infiltratif (enkapsüle olmayan) olmak üzere 2 adet subtipi mevcuttur[37]. Tümörlerin üçte biri enkapsüledir ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar enkapsüle FVPTK'nın lenf noduna seyrek (%5) de olsa metastaz yapabileceğini, infiltratif formun ise daha yüksek oranda (%65) lenf nodu metastazına neden olduğunu göstermiştir[37]. İnfiltratif karsinomlar enkapsüle tümörlere göre daha yüksek oranda ekstratiroidal yayılımı, cerrahi sınır pozitifliğine ve nodal metastaza da neden olurlar. Yani aslında enkapsüle FVPTK, invaziv davranış özelliği ve metastatik potansiyeli ile FA/FK grubu tümörlere yakın davranış gösterirken (Şekil 1) invaziv FVPTK, klasik PTK benzeri davranış göstermektedir[37].

Bu tümörler histolojik olarak folliküler neoplazilere benzemektedir. Küçük-orta büyüklükte, irregüler şekilli follikül yapılarından oluşmakta olup papiller yapı içermemektedir. Folliküller içinde değişen oranlarda hipereozinofilik görünümde kolloid bulunabilir. Follikülleri döşeyen hücreler nükleer çentiklenme

ve pseudoinklüzyonlar içeren iri nükleuslara sahiptir. İntrafolliküler multinükleer dev hücreler ve psammom cisimcikleri izlenebilir[15].

İİAS'de az miktarda kolloid içeren bir zeminde folliküler yapılanma gösteren, koheziv olmayan tiroid follikül hücreleri izlenmektedir. Klasik PTK'a göre daha az sayıda nükleer pseudoinklüzyon gözlenmekte olup benzer görünüm nedeniyle tiroidin folliküler patern yapan diğer antiteleri ile ayırıcı tanı zorluğu yaşanmaktadır[15].

Yakın zamanlı bir çalışmada İNSİ, nükleer çentiklenme ve buzlu cam nükleuslarının FVPTK tanısı vermedeki en önemli kriterler olduğu söylenmiş olup[35] LiVolsi ve Baloch ise papiller karsinomun klasik özelliklerini herhangi bir miktarda taşıyan tüm enkapsüle lezyonlara FVPTK tanısı verilmesi gerektiğini bildirmişlerdir[38]. Chan ise enkapsüle FVPTK tanısı için daha rijit kriterler kullanmaktadır. Chan'e göre FVPTK tanısı için majör kriterler (1) oval nükleus, (2) folliküllerde polarite kaybı ve kalabalıklaşma, (3) soluk kromatin paterni veya belirgin nükleer çentiklenme ve (4) psammom cisimcikleri iken bu majör kriterlerden birinin izlenmediği vakalarda (1) irregüler folliküller, (2) koyu boyanan kolloid, (3) seyrek İNSİ, (4) follikül lümenlerinde multinükleer histiyositler kriterlerinin tümünü karşılayan vakalara FVPTK denilmelidir[39].

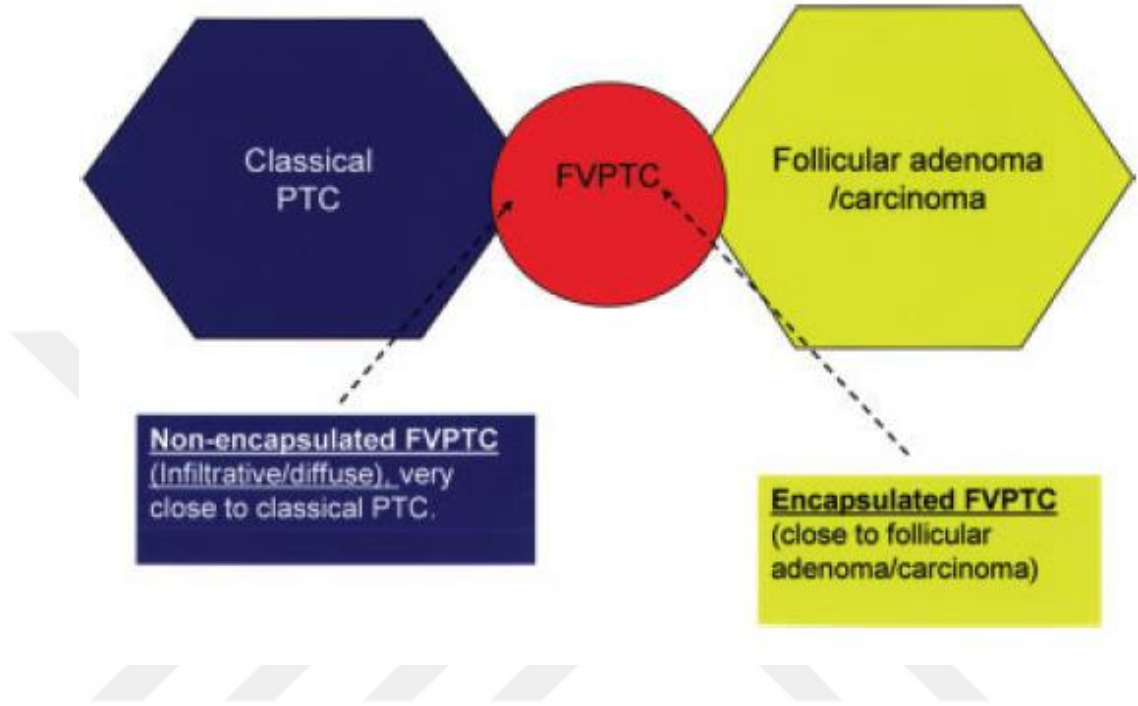
Ne yazık ki çoğu patolog ve hatta eksper maligniteyi atlamaktan korktuğundan tanı için belirsiz kriterler kullanmaktadır. Bu nedenle son zamanlarda FVPTK'ya sıklıkla fazla tanı (overdiagnoz) verildiği algısı oluşmuştur[39, 40]. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmaların gösterdiği gibi bu

tümörler rekürrens riski düşük ve metastaz yapmayan tümörlerdir[39, 40]. Bu nedenle tümörün atlanması çok hastanın gereksiz fazla ve agresif tedavi almasından korkulmalıdır. Bu nedenle kanser isimlendirilmesi yerine “malign potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tiroid tümörü” tanımlamasının daha uygun olabileceği söylenmiştir[41].

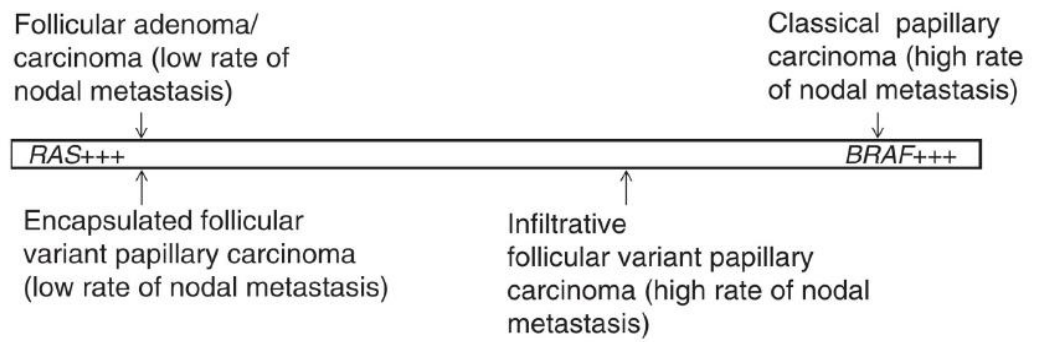
FVPTK’ı diğer benign ve malign antitelerden ayırmak için immünohistokimyasal veya moleküler testler kullanılabileceğini söyleyen çalışmalar[42-44] olsa da ne yazık ki bu çalışmalar enkapsüle folliküler lezyonların ayırıcı tanısında her zaman yardımcı olamaz. Literatürdeki çalışmalarda folliküler adenomlarda ve adenomatöz nodüllerde de boyanmalar bildirilmiştir[38-40, 42, 45]. Ayrıca enkapsüle FVPTK’nın, FA/FK grubuna benzer (yüksek RAS mutasyon oranı ve BRAF mutasyonu yokluğu) moleküler profil, infiltratif FVPTK’nın ise, klasik PTK’ya benzer bir (BRAF>RAS mutasyonu) moleküler profil içerdiği bildirilmiştir.[3, 46].

İyi sınırlı ve kapsüllüyse FVPTK’u tanımak zordur. Çünkü papiller karsinomun karakteristik nükleer özellikleri fokaldır. Bu lezyonlar benign nodülde gelişmiş multifokal PTK veya malignite potansiyeli belirsiz folliküler tümör şeklinde adlandırılabilirdiği gibi tüm nodülün FVPTK olarak ele alınması gerektiğini söyleyen yaklaşımlar da mevcuttur[38, 40].

Şekil 1: FVPTK Klinik Davranış[37]



Şekil 2: FVPTK Moleküler Özellikler[47]



2.3.3 NIFTP

Tiroid bezi patolojisinde enkapsüle FVTK'nın tanısı zorlayıcı ve anlaşmazlığa neden olan bir tanıdır. İnvazyon içermeyen bu tümörde tanı, sadece karakteristik nükleer özelliklerine göre konur. Birçok vakada nükleer özellikleri değerlendirmek subjektif hatta tartışmalı bir konu olup gözlemciler arası uyum düşüktür[35, 36, 48]. Ayrıca, son on yılda yapılan çalışmalarla genel olarak enkapsüle FVPTK'nın yavaş gidişli olduğu ve invaziv tümörlerden farklı bir genetiğe sahip olduğu ispatlanmıştır[3, 37, 49-53]. Şu an, enkapsüle FVPTK hastalarının çoğu hala klasik PTK ile benzer şekilde tedavi edilmektedir. Hastaların "kanser" tanısı alması ve agresif PTK tedavisinin neden olduğu morbiditenin yanı sıra, hastalar ve sağlık uzmanları hızla artan bakım maliyetleri ile başa çıkmak zorunda kalmaktadır. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde bu maliyet 2013 yılında tahminen 1,6 milyon doları aşmıştır[54].

Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute-NCI) birçok organ kanserlerdeki overdiagnoz ve gereksiz fazla tedavi (overtreatment) sorununu kabul ederek bu problemi değerlendirmek için 2012 yılında bir konferans düzenlemiştir. Bu konferansta FVPTK tanılı, uzun dönem takibi yapılmış hastalar yeniden değerlendirilmiş ve öncelikle enkapsüle FVPTK kriterleri belirlenmiştir (Tablo 1). Sonrasında ise (1)PTK nükleer özellikleri ve foliküler büyüme paterni olan, (2)invaziv olmayan, (3)biyolojik olarak bir neoplazi olduğunu gösteren mutasyon varlığı olan ve (4)çok düşük malignite ve nüks riski gösteren lezyonlardaki tümör isminin revizyonu amacıyla Tablo 2'de gösterilen kriterler dikkate alınarak diğer dillere tam anlamını ifade edecek şekilde çevrilebilen bir

isimlendirme olan ‘‘Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv folliküler tiroid neoplazisi (Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like features-NIFTP)’’ teriminin kullanılması önerilmiş[55] ve bu antitenin kanser olarak adlandırılmaması gerektiği vurgulanmıştır. Aynı  alışmada NIFTP olarak adlandırılan neoplazilerin moleküler özellikleri de incelenmiş olup PTK ile ilişkili moleküler alterasyonlar (BRAfV600E gibi) yerine folliküler paterndeki tiroid tümörlerinde (FA, FK ve FVPTK) daha sık izlenen RAS ve diğer mutasyonlar daha sık g r lm şt r.

Eř zamanlı yapılan sitoloji çalışmasında ise Bethesda sistemine göre NIFTP nodüllerinin çoğu (%56) kategori IV (FN/FNş) olarak raporlanmıştır. Bunu %27 ile kategori V (malignite şüphesi) ve %15 ile kategori III (AUS/FLUS-  nemi belirsiz folliküler lezyon) tanılarının takip ettiği belirtilmiş olup vakaların sadece %2’si kategori VI (malign) olarak raporlandığı bildirilmiştir. İİAS ile bu antiteye kesin tanı verilemeyeceği söylenmiştir. Ancak NIFTP’in benign folliküler tümör ve hiperplastik nodülden farklı olarak nükleer irileşme, nükleer membran düzensizliği, nükleer şeffaflanma ve molding gösterdiği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. NIFTP’in noninvaziv enkapsüle FVPTK’dan sitolojik olarak farklı olmadığı g r lm şt r[56].

Yeni isimlendirmeye NIFTP kategorisine giren vakalarda sadece lobektominin tedavi için yeterli olacağı, radyoaktif iyot tedavisine gerek olmayacağı ve bu antitede gradelemenin de gereksiz olduğu belirtilmiştir. Böylece kanser tanısının psikolojik etkisinin ortadan kalkacağı ve hastaların total tiroidektominin komplikasyonlarından, radyoaktif iyot alımına sekonder gelişen

malignitelerden ve gereksiz sağlık harcamalarından korunmuş olacakları söylenmiştir[55].

Bu konudaki çalışmalar devam etmekte olup NIFTP terminolojisinin 2017 ‘de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına girmesi beklenmektedir.

Tablo 1:EFVPTK İçin Tanısal Kriterler Konsensusu

• Majör özellikler:
– Kapsüllü / belirgin sınırlı olmak
– Folliküler büyüme paterni
– PTK’nın nükleer özellikleri:
• Nükleer irileşme, kalabalıklaşma, üst üste düşüş
• Nükleer elongasyon
• Nükleer kontür düzensizliği
• Nükleuslarda çentiklenme (groove)
• Nükleer psödoinklüzyonlar
• Kromatin şeffaflaşması
• Minör özellikler:
– Koyu kolloid
– Düzensiz şekilli folliküller
– İntratümöral fibrozis
– “ Serpiştirme” belirtisi
– Folliküllerin stromadan ayrışması
– Folliküllerin içinde multinükleer dev hücreler
• Görülmeyen / Dışlama kriterleri:
– >%1 gerçek papilla
– Psammom cisimcikleri
– İnfiltratif sınır
– Tümör nekrozu
– Yüksek mitotik aktivite (10 BBA’da ≥ 3 mitoz)
– PTK’nın diğer varyantlarının hücresel/morfolojik özellikleri

Tablo 2:NIFTP Tanı Kriterleri

1. Enkapsülasyon veya keskin sınır (a)
2. Folliküler büyüme paternine ek olarak (b)
<%1 papiller yapı
Psammom cisimciklerinin olmaması
<%30 solid/trebeküler/insüler büyüme paterni
3. Nükleer skor 2-3*
4. Kapsüler veya vasküler invazyon olmaması (c)
5. Tümör nekrozu olmaması
6. Yüksek mitoz oranının olmaması(d)
(a) Çevre tiroid dokusundan leyzonu ayıran kalın, ince veya parsiyel kapsül veya net sınırlar içeren, iyi sınırlı (b) Bol kolloid içeren mikrofolliküler, normofolliküler veya makrofolliküler yapı (c) Tümör kapsülünün yeterli mikroskopik incelenmesini gerektir. (d) On büyük büyütme alanında en az 3 mitoz olarak tanımlanmıştır.
*Tanısal Nükleer Skorlama: Rutin patoloji pratiğinde NIFTP tanısı için histopatolojide kullanılan nükleer özellikleri sadeleştirmek için belirlenen özellikler gruplandırılıp 3 kategori oluşturulmuştur. - Boyut ve şekil (Nükleer irileşme/Overlap/Kalabalıklaşma, Elongasyon) - Nükleer membran irregülaritesi (İrregüler kontur, Groove, Psödoinklüzion) - Kromatin özellikleri (Nükleer şeffelanma/Camsı nükleus) Her sınıflama için 0 ya da 1 puan verilerek 0-3 arası skorlama geliştirilmiş olup hiperplastik nodülde skorun 0-1 arası, NIFTP’de 2-3 olduğu ve nükleer skorlamanın tüm vakalarda %85 doğrulayıcı olduğu görülmüştür.

2.3.4 Folliküler Adenom

Follilüler adenom, tiroidin folliküler hücre diferansiasyonu gösteren enkapsüle benign bir tümördür. Tiroidin hiperplastik nodülleri ile ayrımında belirgin kriterler mevcut olmadığından FA’nın epidemiyolojisini analiz etmek zordur. Özellikle multinodüler bir tiroid bezinde malignite kanıtı yoksa adenom tanısı vermeme eğilimi mevcuttur[57]. Aslında nodülleri adenomlardan ayırmanın biyolojik temeli klonaliteye dayanmaktadır ancak MNG’deki lezyonların %60’ının monoklonal olduğu gösterilmiştir[58-60]. Bu bulgu non-neoplastik adenomatoid nodülleri neoplastik FA’lardan ayırmayı zorlaştırmaktadır[61].

FA’lar iyot eksikliği olan bölgelerde nodüler guatrın (NG) bir parçasıdır ve kadınlarda erkeklere göre daha sıktır. Genellikle asemptomatik olup dikkatli fizik incelemede palpasyonla tanı alabildiği gibi genellikle USG incelemelerinde tanı almaktadır. Çoğu FA folliküler karsinomun aksine küçük boyutludur. Ultrasonda

iyi sınırlı soliter ve solid olarak izlenen FA'lar radyoaktif iyot sintigrafisinde hipofonksiyon göstermektedir.

Makroskopik olarak ince bir kapsülle çevrili yuvarlak veya oval, tek solid lezyon şeklinde olan FA, 1-3 cm. boyutlarında olabilir ve rengi kirli beyaz veya kahverengi olup hemoraji veya kistik dejenerasyona sekonder değişiklikler içerebilir (Resim 1). Kirli beyaz renk daha çok solid ve trabeküler büyüme paterni ile ilişkili iken kahverengi görünüm kolloid depolanması içeren folliküler yapılanmaya eşlik etmektedir.

Folliküler adenoma ait İİAS 'de çok az kolloid içerebilen bir zeminde çok sayıda folliküler hücreden oluşan hipersellüler bir görünüm mevcuttur. Hem birbirinden ayrı olan, hem de mikrofolliküller (6-12 hücreden oluşan ortalarında kolloid bulundurabilen küçük folliküller) yapan sinsityal fragmanlar halinde dizilim gösteren folliküler hücreler bir arada izlenir. Makrofolliküler adenomlar ise adenomatoid nodüller gibi bol kolloid içerir ve folliküler hücreleri tek tabakalı düşüş gösterir.

FA ve FK ayımı sitoloji yaymalarında yapılamaz. Histopatolojik olarak FA kalınlığı değişkenlik gösteren fibröz bir kapsülle çevrilidir. Hücrelerin yapısal paterni ve sitolojik özellikleri çevre tiroidden farklıdır. Tümör hücreleri küboidal, kolumnar veya poligonal olup genellikle uniform, koyu yuvarlak nükleuslu hücreler şeklindedir. Ancak irileşmiş hiperkromatik nükleuslu hücreler de görülebilir. Nodül içinde stromal ödem, fibrozis, hyalinizasyon, hemoraji,

kalsifikasyon, kıkırdak metaplazisi, kist formasyonu ve infarkt alanları gibi sekonder değişiklikler izlenebilir.

Foliküllerin boyutuna göre adenomlar normofolik ler, mikrofoliküler veya makrofolik ler olarak isimlendirilirler. Ancak bir adenom her üç büyüme paternini beraber gösterebildiğinden bu isimlendirmede zorluk yaşanabilmektedir. FA'ların onkositik adenom, fetal adenom, lipoadenom, toksik adenom, atipik adenom ve papiller hiperplazi içeren, taşlı yüzük hücreli, müsinöz, şeffaf hücreli ve bizaar nükleuslar içeren foliküler adenom varyantları olduğu da akılda tutulmalıdır.

Adenomatoid nodülleri FA'dan ayırmak bazen isteğe bağlı olabilmektedir. Ancak genel olarak adenomatoid nodüller multiple olup çevrelerinde iyi sınırlı fibröz bir kapsül içermezler ve folikül yapıları da  evre tiroid parankimindekilere çok benzer.

FK'lar, adenomlara göre daha kalın kapsüller içerseler de bu iki antiteyi ayırmanın tek yolu histolojik olarak kapsüler veya vasküler invazyonu g stemektir. Bunun için yeterli ve doğru örnekleme ve şüpheli tümörlerde bu yönde araştırmayı derinleştirme büyük önem taşımaktadır. Kapsüler invazyonun eski iğne biyopsisi alanı dışındaki yerlerde aranması önemlidir. Vasküler endotelyal proliferasyonların da vasküler invazyon ile karıştırılmaması ve arada kalınan durumlarda immünhistokimyasal incelemeden yardım alınması gereklidir.

 HK'sal olarak tiroglobülin ve TTF-1 pozitifliği gösteren foliküler adenomlar keratin 19, kalsitonin ve nöroendokrin belirteçler ile negatiftir[15].

FA'ların moleküler incelemeleri de yapılmış olup genetik olarak klonal sitogenetik anormallikler FA'ların %45' inde izlenirken[62] RAS mutasyonları da [63] gösterilmiştir.

FA seyrek görülen histolojik özellikler gösterdiğinde ayırıcı tanıya medüller tiroid karsinomu (MTK) alınmalı, tiroid glandı içinde gelişebilen paratiroid adenomundan ayırmda hem morfolojik özellikler hem de immünohistokimyasal olarak kromogranin ve paratiroid hormon (PTH) İHK'larından yararlanılmalıdır.

2.3.5 Folliküler Karsinom

Folliküler karsinom, folliküler hücre diferansiasyonu gösteren ancak papiller karsinomun klasik tanımsal nükleer özelliklerini göstermeyen malign epitelyal bir tümördür. Tiroid malignitelerinin %10-15 kadarını oluşturmaktadır. Beşinci dekatta ve kadın hastalarda daha sık izlenir[15]. Papiller karsinomdan farklı olarak çocuklarda nadiren tanımlanmıştır[64].

FK'nın etyolojisinde iyot eksikliği ve radyasyon maruziyeti yer almakta olup PTK'dan daha büyük kitleler şeklinde prezente olmaktadır. RAİS'dePTK'ya benzer şekilde soğuk nodül görüntüsü vermektedir. Tanı aldıklarında hastaların %20'sinde başta akciğer ve kemik olmak üzere uzak metastaz mevcuttur.

Makroskopik olarak FK genellikle enkapsüle, genellikle 1 cm. den büyük, oval veya yuvarlak, kirli beyaz-kahverengi solid bir tümördür. Çok odaklılık ve bölgesel lenf nodu metastazı nadirdir. Minimal invaziv FK'yı FA'dan

makroskopik olarak ayırmak zor olmakla birlikte FK daha kalın ve daha irregüler bir kapsüle sahiptir.

Sitolojik olarak İİAS yaymaları az kolloid içeren bir zeminde hipersellüler görünümde olup mikrofolliküler dizilim gösteren tümör hücrelerinden oluşmaktadır. İzlenebilen nükleer atipi malignite göstergesi olarak kullanılamaz çünkü bazı FA'lar ve adenomatöz nodüller belirgin nükleer atipi gösterebilir. Malignite tanısı ancak histolojik incelemede kapsüler veya vasküler invazyonun gösterilmesi ile verilebilir (Resim 2 ve Resim 3).

FK'nın tanı ve sınıflanması tiroid patolojisindeki en tartışmalı konulardandır. Bu neoplazi kolloid içeren iyi gelişmiş folliküller veya az gelişmiş folliküller şeklinde olabilirler. Solid, trabeküler veya atipik paternler gösterebilir, farklı morfolojilere sahip olabilir ve onkositik ve şeffaf hücreli varyant şeklinde olabilir.

Klasik olarak FK invaziv olma derecesine göre iki kategoriye ayrılır. Minimal invaziv FK sınırlı kapsüler ve/veya vasküler invazyon içerirken, geniş ölçüde invazyon gösteren FK çevre tiroid dokusuna ve/veya vasküler yapılara yaygın invazyon gösterir.

Kapsüler invazyon önceki aspirasyon yeri ile ilişkisiz bir alandan tümör hücrelerinin kapsülden geçmeleri şeklinde tanımlanmıştır. Vasküler invazyon ise intravasküler tümör hücrelerinin endotel ile çevrili bir boşlukta olması ya da trombüs ile ilişkili görülmesi şeklinde tariflenmiştir. Ayrıca vasküler invazyon şeklinde nitelemek için tutulmuş damarın kapsül içinde veya dışında olması

gerekmektedir. Vasküler invazyonun genişliği ile agresif gidiş ihtimali artmaktadır. Minimal kapsüler ve/veya vasküler invazyon gösteren tümörlerde metastaz ve rekürrens riski minimaldir.

Genetik olarak kromozomal dengesizlikler, peroksizom proliferator-activated reseptörü (PPAR) gamma rearranjmanı[65, 66], RAS[67], p53[68] ve PTEN[69] geninde nokta mutasyonlar içeren FK'lar İHK'sal olarak tiroglobülin, TTF-1 ve düşük moleküler ağırlıklı keratin (LMWK) pozitifdir. Bazı FK'larda fokal keratin 19 ekspresyonu görülebilir (PTK'da keratin 19 ekspresyonu diffüzdür). E-kaderin ve beta kateninin membranöz pozitifliği izlenir[70]. Galektin-3, HBME-1 ve CD15 pozitifliği de bildirilmiştir[18, 71]. Genel olarak folliküler karsinomlar Bcl-2 pozitif, p53 negatif fenotip gösterirler ve proliferasyon indeksleri düşüktür[68, 72].

Genel olarak minimal invaziv FK'nın uzun dönem mortalite oranları %3-5 tir. Geniş invazyon gösteren FK'da ise uzun dönem mortalite oranları yaklaşık %50'dir. İleri yaş, artan tümör boyutu, lokal yayılım, histolojik özellikler (onkositik değişiklikler), uzak metastaz varlığının kötü prognoz ile ilişkisi mevcut olup cinsiyet, çok odaklılık ve lenf nodu metastazının prognoz üzerine etkisi mevcut değildir[15].

2.3.6 Adenomatoid Nodül

Adenomatoid nodüler hiperplazi en sık görülen tiroid hastalığı olup iyot eksikliği olan yerlerde sıklığı artmıştır[73]. Endemik yerlerde postmortem incelemelerde hastalık sıklığı %100 iken, hastalığın genel yetişkin

popölasyonundaki oranı klinik olarak %3-5, otopsi serilerinde ise %50'dir[74, 75].

Klinik olarak hastalar genellikle ötiroid olup bazı vakalarda neoplaziden ayırım yapmak imkansız olabilmektedir[76].

Radyolojik olarak adenomatoid nodüller değışen derecelerde dansiteye sahip, genelde uniform kontraslanma gösteren ancak kistik değışiklikler, hemoraji, kalsifikasyon ve nekrotik değışiklikler gibi sekonder değışikliklere bağı olarak heretojen kontraslanma da gösterebilen nodüller şeklindedir.

Makroskopik olarak çevre normal tiroid dokusundan ayrılmış görünümdeki parlak kahverengi nodüller sayıca multiple olabilirler.

İİAS'de bol kolloid içeren bir zeminde hiposelüller görünüm mevcut olup sekonder dejeneratif değışiklikler (hemosiderin yüklü makrofajlar, köpüksü histiyositler, lenfositler, multinükleer dev hücreler, kalsifiye debriler vb.) sıklıkla eşlik etmektedir. Az sayıdaki follikül epitel hücreleri tek tek düşebilir veya bal peteğı paterni gösterebilirler. Yuvarlak nükleuslu küçük hücrelerde seyrek nükleol görölmekte olup opak homojen kromatin yapısı izlenmektedir. Nükleer kontür düzensizlikleri ve nükleer pseudoinklüzyonlar izlenmezken nükleer çentiklenmeler görölebilmektedir.

Histolojik olarak ise çoğı AN kapsül içermeyen veya parsiyel kapsül içeren nodüller şeklinde izlenmekte olup çepeçevre kapsüllü nodüller hemen hemen hiç izlenmez (Resim 4). Bazı nodüller kapsül içermemelerine rağmen iyi sınırlı oldukları için enkapsüle görünebilirler. Lezyonu oluşturan folliküller

kolloid ile dolu olup çoğu follikül epitel hücresi yassılaşımiş görünümündedir. Nükleuslar; oryantasyonlarını koruyan, küçük, yuvarlak-oval, düzgün kontürlü, hiperkromatik hücrelerdir ve homojen kromatin paternine sahiptir. Santral lokalizasyonlu belirsiz küçük nükleole sahip olabilirler. Sitoloji ile benzer olarak nükleer pseudoinklüzyonlar izlenmezken nükleer çentiklenmeler görülebilmektedir. Çevre tiroid dokusu ise normal görünümündedir.

Adenomatoid nodüllerde malignite ihtimali mevcut değildir. Bu nedenle semptomatik nodüllerin tedavisinde konservatif cerrahi yeterli olmaktadır. Ancak çok sayıda ve bilateral nodülleri olan hastalarda total tiroidektomi yapılabilmektedir[61].

2.4 İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi

İnce iğne aspirasyon sitolojisi bir tiroid nodülünün değerlendirilmesinin standart bir parçasıdır. Deneyimli bir sitopatolog tarafından değerlendirildiğinde İİAS'ın doğruluk oranı mükemmeldir ve operatif girişim ihtiyacını belirlemede kullanılabilir[77, 78].

Ancak, İİAS'nin tiroidin benign ve malign folliküler lezyonlarındaki ayırdettiriciliği kısıtlıdır. Sitolojik olarak FK, FA'ya benzerlik gösterir ve bu antiteler arasında ayım yapmanın tek yolu nihai patolojiden geçer ve kapsüler veya vasküler invazyon açısından dikkatli inceleme tanı için gereklidir. Hiperplastik nodül ve FVPTK da sitolojik olarak örtüşen özelliklere sahip olduklarından folliküler neoplazi olarak yorumlanabilirler. Bu tanısal zorluk nedeniyle birçok hasta tanısal amaçlı cerrahiye gitmektedir[79].

İİAS'da folliküler neoplazi tanısı %15-30 oranında malignite riski ile ilişkilidir[80-84]. Hastalardaki malignite riskini belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmış olup ileri yaş, erkek cinsiyet ve artan tümör çapının riskini arttırdığı gösterilmiştir[81, 84, 85]. Son zamanlarda, İİAS'daki sellüler atipi ve USG incelemesindeki santral vasküleritenin, folliküler neoplazilerdeki olası malignite belirleyicileri olduğunu düşündüren çalışmalar yayımlanmıştır[86-89].

İİAS'in yanlış negatiflik oranı %5'in altındadır. Yapılan İİAS sonuçları yaklaşık olarak %60 benign olup kalanların %5-10'u PTK, %20-30'si FN ve %10-15'i uygunsuz örnekleme yüzünden nondiagnostiktir[90, 91].

2.5 Bethesda Sınıflama Sistemi

2.5.1 Tanısal Terminoloji ve Rapor Formatı

Tiroid nodülü olan ötiroid hastayı değerlendirmede ince iğne aspirasyonu (İİA) temel rol oynar. Bu yöntem benign nodülü olan hastalarda gereksiz cerrahiyi azaltırken, malign nodülü olan hastaların klinik müdahale için hızlı ve doğru bir şekilde triajını sağlar. Bu nedenle sitopatoloğun tiroid İİAS yorumunu klinisyene açık, net ve klinik olarak kullanışlı terimler ile iletmesi çok önemlidir.

İletişimin anlaşılır olması için Tiroid Sitolojisi Raporlamasında Bethesda Sistemi (TSRBS), her tiroid İİA raporunun genel bir tanı kategorisi ile başlamasını önermektedir. TSRBS tanı kriterleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Her kategori belirli bir kanser riskine işaret etmektedir. Bu risk "benign" kategori için %0-%3 ve "malign" kategori için %100'dür. Bu risk birlikteliğine göre her kategori kanıt

dayalı klinik yaklaşımlar ile ilişkilendirilmiş olup malignite riskleri ve klinik yaklaşımlar Tablo 4’te gösterilmiştir[1].

Tablo 3:*Tiroid Sitopatolojisi Raporlanmasında Bethesda Sistemi; Önerilen Tanısal Kategoriler*

Bethesda 1: Nondiagnostik ya da Yetersiz
Sadece kist sıvısı
Asellüler örnek
Diğer (hücreleri örten kan, pıhtılaşma artefaktları, vs.)
Bethesda 2: Benign
Benign folliküler nodül ile uyumlu (adenomatoid nodül, koloidal nodül, vs.)
Lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi) ile uyumlu (klinik bulgular uyumlu ise)
Granülomatöz (subakut) tiroidit ile uyumlu
Diğer
Bethesda 3: Önemli Belirsiz Atipi veya Önemli Belirsiz Folliküler Lezyon
Bethesda 4: Folliküler Neoplazi ya da Folliküler Neoplazi Şüphesi
Hürthle hücreli (onkositik) tip belirtilmeli
Bethesda 5: Malignite Şüphesi
Papiller karsinom şüphesi
Medüller karsinom şüphesi
Metastatik karsinom şüphesi
Lenfoma şüphesi
Diğer
Bethesda 6: Malign
Papiller tiroid karsinomu
Az diferansiye karsinom
Medüller tiroid karsinomu
İndiferansiye (anaplastik) karsinom
Skvamöz hücreli karsinom
Mikst özellikler gösteren karsinom
Metastatik karsinom
Non-Hodgkin lenfoma
Diğer

Tablo 4: Tiroid Sitopatoloji Raporlaması İçin Bethesda Sistemi; Atfedilen Malignite Riski ve Önerilen Klinik Yaklaşım

Tanısal kategori	Malignite riski (%)	Genel yaklaşım
Nondiagnostik / Yetersiz	-	USG eşliğinde İİA tekrarı
Benign	0-3	Klinik izlem
Önemi Belirsiz Atipi / Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon	~5-15	İİA tekrarı
Folliküler Neoplazi / Folliküler Neoplazi Şüphesi	15-30	Cerrahi lobektomi
Malignite şüphesi	60-75	Totale yakın tiroidektomi ya da cerrahi lobektomi
Malign	97-99	Totale yakın tiroidektomi

2.5.2 Bethesda 1: Nondiagnostik ya da Yetersiz

Bir tiroid nodülüne en uygun klinik yaklaşımı sağlayacak tanısal bilgiyi verebilmesi için, alınan İİA örnekleri altta yatan lezyonu iyi temsil etmelidir. Bu nedenle yeterlilik kriterleri doğru bir şekilde uygulanmalıdır. Ancak belirtmek gerekir ki hücresellik/yeterlilik yalnızca aspirasyonu yapan kişinin tekniğine değil lezyonun doğasına (örneğin solid ya da kistik oluşuna) da bağlıdır. Genel olarak tiroid İİA'nın yeterliliği hücre ve kolloid bileşenlerinin miktarı ve kalitesi ile tanımlanır.

Örneğin yeterliliğinin değerlendirilmesi İİAS'nin yorumlanmasının bir parçasıdır çünkü sonucun güvenilirliğini belirler. Tiroid İİA örneğinin yeterlilik tanımı subjektiftir ve tartışmaya açıktır. Doğru değerlendirme için örnek kalitesi önemli bir faktör iken, hücre miktarı için katı bir sayısal kriterin uygulanması

tartışmalıdır. Hiçbir çalışmada tüm vakalara uygulanabilen (benign ve malign, kistik ve solid) ve yüksek tanısal doğruluk sağlayan belirli bir folliküler selülarite düzeyi bildirilmemiştir. Ayrıca yeterli bir örnek elde etmek için gerekli minimum İİA girişi sayısına yönelik ortak bir görüş de yoktur. Yüksek kaliteli örnekler sitopatologların değerlendirmelerini güvenle yapmalarını sağlamaya yetecek kadar temsili hücre içerir. Yüksek kalite için aspirasyon tekniğinde ustalık yanısıra iyi bir yayma, preperasyon ve boyama gereklidir[1].

Geçmişte “nondiagnostik” ve “yetersiz/tatmin edici olmayan” terimleri sitopatologların bir kısmı tarafından birbirini yerine kullanılmış olup bazı sitopatologlar ve endokrinologlar ise bu terimi farklı anlamlarda yorumlamışlardır[92]. Örneğin sitolojik değerlendirme açısından ‘yeterli olmayan’ bir örnek daima nondiagnostiktir, ancak teknik olarak yeterli bazı örnekler klinik olarak nondiagnostik olarak değerlendirilebilmektedir. Yani klinisyenlere göre bu örnekler belirli bir antite için kesin tanısal olmayan nonspesifik özellikler içermektedir. NCI konferansında “Nondiagnostik” ve “Yetersiz” terimlerinin tanı vermek için uygun olmayan/tatmin edici olmayan örnekler için kullanılması tavsiye edilmiştir[93].

Tiroid lezyonlarında yeterlilik ile ilgili öneriler genellikle sadece follikül hücre miktarı ile uygulanır; makrofajlar, lenfositler ve diğer malign olmayan hücresel bileşenler değerlendirmenin dışındadır[94, 95]. Bir tiroid İİAS tercihen tek bir preperatta her biri en az 10 hücre içeren iyi görülebilen (iyi boyanmış, biçimi bozulmamış ve üzeri kapanmamış) en az 6 folliküler hücre grubundan

oluşuyorsa değerlendirme için yeterli kabul edilir. Aşağıdaki özel durumlarda ise bu kriterler uygulanamaz:

- a) Sitolojik atipi içeren solid nodüller: Belirgin sitolojik atipi içeren bir örnek hiçbir zaman nondiagnostik/yetersiz kabul edilmez. Dikkat çekici düzeydeki her atipiyi raporlamak zorunludur; follikül hücreleri için minimum sayı kriteri uygulanmaz.
- b) İnflamasyon içeren solid nodüller: Lenfositik tiroidit (LT-Hashimoto tiroiditi), tiroid absesi veya granümatöz tiroiditi bulunan hastaların nodülleri yalnızca çok sayıda inflamatuvar hücreden oluşabilir. Bu tür vakalar yetersiz değil, benign olarak değerlendirilir. Follikül hücreleri için minimum sayı kriteri uygulanmaz.
- c) Kolloidal nodüller: Bol, kalın kolloid içeren nodüller benign ve değerlendirme için yeterli olarak değerlendirilir. Eğer kolaylıkla tanınabilen kolloid baskın ise follikül hücreleri için minimum sayı kriteri uygulanmaz.

Şu durumlar nondiagnostik/yetersiz olarak kabul edilir:

- a) İyi korunmuş, iyi boyanmış ancak her biri en az on hücre içeren altıdan az folliküler grup
- b) Kötü hazırlanmış, kötü boyanmış veya üzeri kan vs. ile örtülmüş follikül hücreleri
- c) Histiyosit içeren ya da içermeyen kist sıvısı ve her biri on benign hücre içeren altıdan az folliküler grup

Tek bir follikül hücresi grubu papiller karsinom tanısı vermeye yetecek özellikleri içeriyorsa, olgunun kiniği de uyumlu ise örnek yeterli sayılabilir ve bu örnek düşük selülariteye rağmen nondiagnostik olarak değerlendirilmemelidir[1]. Sitopatologlar her zaman klinik/ultrasonografik bilgilerden haberdar olmadığından ve tümüyle sıvı ve histiyositten oluşan bir örnekte de kistik papiller karsinom olasılığı ekarte edilemediğinden bu olgular nondignostik/yetersiz olarak rapor edilmeli ve raporun altına "Sadece kist sıvısı" açıklaması yapılır. Bu örnekler nondiagnostik/yetersiz olarak raporlansa bile klinik ile birleştğinde yeterli kabul edilebilir[95].

Klinik olarak nondiagnostik tanısı alan nodüller 3 aydan daha erken olmamak kaydıyla yeniden aspire edilmelidir. Reaktif/reperatif değişikliklere bağlı yanlış pozitif değerlendirmeleri önlemek için 3 aylık bir interval önerilmektedir[96]. Özellikle solid nodülü olan hastaların tekrar aspirasyonlarının USG eşliğinde ve hasta başı yeterlilik değerlendirmesi ile yapılması önerilmektedir. İİA unun tekrarlanması %60 a varan oranda tanısal doğruluk sağlamaktadır[97, 98]. Nondiagnostik/yetersiz tanısı alan nodüllerin çoğunun benign olduğu gösterilmiştir[99, 100]. Ard arda iki kez nondiagnostik tanısı alan vakalarda klinik bulgulara dayanarak yakın klinik takip ya da cerrahi önerilmektedir. Çoğu kistik lezyonda malignite riski düşük olduğundan nondiagnostik tanısı alan bu tür lezyonlarda ancak USG bulguları şüpheli ise reaspirasyon yapılmalıdır.

2.5.3 Bethesda 2: Benign

Tiroid İİA, benign tiroid nodüllerini büyük ölçüde tanıyabildiği ve böylece nodüler tiroid hastalığı olan hastaların çoğunu gereksiz cerrahiden koruduğu için klinik olarak çok değerlidir. Tiroid nodüllerinin çoğu benign olduğundan İİA değerlendirmesi ile en sık verilen tanı da (yaklaşık %65) benignidir. Benign sitopatoloji çok düşük malignite potansiyeli ile ilişkilidir ve hastalar genellikle periyodik klinik ve radyolojik incelemelerle takip edilir[101]. Benign sonuçlar daha sonra, benign folliküler nodül, LT, granülomatöz tiroidit, akut tiroidit veya Riedel tiroiditi olarak alt sınıflamaya ayrılır. İİA ile en sık örneklenen lezyon NG, en sık karşılaşılan tiroidit tipi ise LT'dir.

Benign folliküler nodül (BFN) tiroid sitolojisinde en sık karşılaşılan antitedir ve benzer özelliklere sahip bir grup benign lezyonu kapsar. Bu lezyonlar NG'deki nodüller, hiperplastik (adenomatoid) nodüller, kolloidal nodüller, Graves hastalığındaki nodüller ve folliküler adenomların birkısmı (makrofolliküler tip) şeklinde sınıflandırılır. Bu farklı histolojik antitelerin İİA ile ayırt edilmesi mümkün değildir; ancak bu ayrımın pek önemi yoktur çünkü hepsi benignidir ve benzer şekilde, konservatif olarak tedavi edilirler. BFN'ler değişken miktarlarda kolloid, benign görünümlü folliküler hücreler, Hürthle hücreleri ve makrofajlar ile karakterizedir.

BFN tanımı değerlendirme için yeterli, belirgin kolloid ve değişen oranlarda benign görünümlü follikül hücreleri içeren sitoloji örnekleri için kullanılır.

Örnekler nadirden orta düzeye kadar sellülerdir. Kolloid makroskobik olarak kıvamlı, parlak ve açık sarı ya da altın rengindedir (bal gibi). Romanowsky tipi boyalarla koyu mavi-mor boyanırken, Papanicolaou ile yeşil ya da turuncu-pembe boyanır. Yapısı kalın ya da ince olabilir. İnce, sulu kolloid sıklıkla “ince membran” gibi bir tabaka oluşturur ve yer yer “Arnavut kaldırımı”, “kümes teli” veya “mozaik” görünümü verir. Yoğun kolloid hyalin nitelikte olup sıklıkla çatlaklar gösterir.

Foliküler hücreler sıklıkla tek sıralı yassı tabakalar halinde bulunur ve bal peteği benzeri dağılım gösterir. Bazı foliküler hücreler bütünlüğü korunmuş 3 boyutlu değişen boyutlarda toplar/küreler şeklinde bulunur. Foliküler hücreler az ya da orta miktarda ince sitoplazma içerir. Nükleuslar koyu, oval-yuvarlak, yaklaşık eritrosit boyutunda olup (7-10 mikron) uniform granüler kromatin paterni sergiler.

Bazı vakalarda anizositoz görülebilse de belirgin pleomorfizm ya da nükleer atipi bulunmaz. Minimal üst üste binme ve kalabalıklaşma görülebilir. Lipofuskin yada hemosiderin pigmentini yansıtan siyah-yeşil sitoplazmik granüller izlenebilir.

Foliküler hücreler bol kolloid ile birlikte olduğunda büzüşmüş ve dejenere görülebilir. Bazen Hürthle hücreleri (onkositler) bulunabilir. Makrofajlar sıklıkla vardır ve hemosiderin pigmenti içerir.

Özellikle kistik lezyonlardafokal reperatif değışiklikler yanısıra büyük nükleuslu, ince granüler kromatinli, skuamoid ya da iğsi görünümde kist döşeyici hücreler gözlenir.

Orta derecede sellüler BFN’ler folliküler neoplazi şüphesi doğurabilir, ancak tek başına selülarite “FN/FNŞ” tanısı için yeterli değildir. FNŞ örneklerinin önemli özelliğı follikül hücrelerinde kalabalıklaşma, üst üste binme ve hücre popölasyonunun çoğunda mikrofolliküller oluşturmastır[102]. Bazı BFN’ler mikrofollikül bileşeni içerebilir. Mikrofolliküllerin azınlıkta bulunduğı makrofolliküllerin sayıca daha fazla olduğı örnekler BFN olarak yorumlanır.

Küçük bir Hürthle hücre popölasyonu benign folliküler nodüllerde görülebilir. Daha az sıklıkla belirgin ya da dominant olabilir. Ancak “Folliküler neoplazi, Hürthle hücreli tip/Folliküler neoplazi şüphesi, Hürthle hücreli tip” tanısı yalnızca sadece Hürthle hücrelerinden oluşan vakalarda kullanılmalıdır.

Graves hastalığı (GH) sıklıkla orta yaşlı kadınlarda görülen ve tanısı hipertiroidizm nedeniyle genellikle klinik olarak konan otoimmun diffüz hiperplastik bir tiroid hastalığıdır. Hastaların çoğunda nodüler değil, diffüz tiroid büyümesi olur ve tanı için İİA’ya ihtiyaç duyulmaz[103]. Ancak bazen bezde büyük ve/veya soğuk nodüller gelişebilir ve eşlik eden bir malignite şüphesi doğurabilir. GH’nin sitolojik bulguları spesifik değildir ve kesin tanı için klinik korelasyona ihtiyaç vardır. Yaymalar genellikle sellülerdir, diğer BFN’lere benzer özellikler gösterir (bol kolloid, değışen miktarlarda follikül hücreleri).

Folikül hücreleri düz tabakalar ve gevşek koheziv gruplar şeklinde düzenlenir ve geniş, ince köpüksü bir sitoplazma içerir[104]. Nükleus genellikle iri, veziküler ve belirgin nükleollüdür. Karakteristik alev hücreleri belirgin olabilir, bu hücreler kendilerini sitoplazma kenarlarında vakuoller ve kırmızı-pembe saçaklanmalar şeklinde (en iyi Romanowsky tip boyalarla görülebilen) belli eder[103]. Ancak alev hücreleri GH'yespesifik değildir, nonneoplastik tiroid lezyonları, folliküler neoplaziler ve PTK'da da görülebilir. Tedavi edilmiş GH bazen mikrofolliküler yapı, belirgin nükleer üst üste düşüş, kalabalıklaşma ve belirgin tipi içerebilir. Bu değişiklikleri malign ya da neoplastik olarak yorumlamamaya dikkat etmek ve olgunun geçmişinde bir radyoaktif iyot tedavisi olup olmadığını sorgulamak gereklidir[105].

Lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi) en sık orta yaşlı kadınları etkiler ancak adölesanda da sık rastlanır. Sıklıkla diffüz tiroid büyümesine neden olur ve hastalar yalnızca nodüller geliştiğinde yada tiroid hacmi artmaya başladığında İİA için birer aday olurlar. LT genellikle artmış tiroglobulin, tiroperoksidaz (mikrozomal antijen), kolloid antijeni ve tiroid hormonlarına karşı antikorlar ile birlikte dir.

LT'nin sitolojik örneklerinde çok sayıda polimorfik lenfoid hücre ve Hürthle hücreleri görülür. Örnekler genellikle hipersellüler olup LT tanısı verilirken minimum follikül/Hürthle hücre sayısı kriteri aranmaz[95].

Lenfoid popülasyon polimorfiktir; küçük matür lenfositler, büyük reaktif lenfoid hücreler ve yer yer plazma hücrelerinden oluşabilir. Bunlar zeminde

bulunabilir ya da epitelyal hücre gruplarını infiltre ederler. İntakt lenfoid folliküller ve lenfhistiositik agregatlar görülebilir.

Hürthle hücreleri tabakalar oluşturur veya tek tek izole hücreler şeklinde dağılım gösterir ve geniş granüler sitoplazma, iri nükleus ve belirgin nükleollere sahiptir.

Hürthle hücrelerinde anizonükleoz belirgin olabilir. Bazen nükleer berraklaşma ve çentiklenmeler ile karakterize hafif nükleer atipi bulunabilir.

LT'li bazı hastalarda gerek lenfoid, gerekse Hürthle hücre bileşeninin baskın olması sırasıyla lenfoma ve Hürthle hücreli neoplazi olasılıklarını akla getirebilir[106, 107]. Belirgin bir monomorfik popülasyon var ise lenfomadan şüphelenilmeli ve tanıyı doğrulamaya yönelik akım sitometri yapılması için ek örnek sağlanmalıdır. Follikül ve Hürthle hücreleri bazen fokal reaktif değişiklikler ve nükleer irileşme, yarıklar, kromatin şeffaflaşması gibi hafif sitolojik atipi içerebilir[108]. Bu nedenle eğer sitomorfolojik olarak LT bulguları varsa papiller karsinom için tanı eşiği biraz yükseltilmelidir. Sıvı bazlı preperatlarda kronik inflamatuvar zemin azalmış ya da kaybolmuş olabileceğinden LT tanısı koymak zor olabilir[109-111]. Lenfoid hücreler sıvı bazlı yaymalarda zemine eşit dağılacığından küçük mikroskobik büyütmelemlerde kolaylıkla gözden kaçabilir. Eğer yaymalardaki lenfoid hücre sayısı periferik kanda olduğu gibi nötrofil sayısı ile normal oranda ise lenfoid hücreler tümüyle kandan gelmiş demektir. LT'de ise lenfoid hücre oranı diğer inflamatuvar hücrelere göre belirgin şekilde artmıştır ve buna germinal merkez elemanları eşlik eder.

Klinik olarak benign tiroid sitolojili hastalar genellikle periyodik fizik muayene ve bazı olgularda ek USG ile klinik olarak izlenir[96, 112]. İzlem 6-18 aylık aralıklarla ve benign tanıyı takiben en az 3-5 yıl boyunca yapılır. Belirgin büyüme gösteren ya da sınır düzensizliği, mikrokalsifikasyon, intranodüler vaskülarite artışı ve solid alanlarda hipoekojenite gibi ultrasonografik olarak anormal değişikliklerin meydana geldiği nodüllerde İİA tekrarı önerilir[96].

2.5.4 Bethesda 3:Önemi Bilinmeyen Atipi veya Önemi Bilinmeyen Folliküler Lezyon

Tiroid sitopatolojisinde “belirsiz” (açıkça benign ya da malign olmayan) lezyonların sınıflaması hem patologlar hem de klinisyenler için bir karışıklık kaynağı olmuştur. Sitopatologların bu tür aspirasyonları, özellikle folliküler lezyonlara ilişkin belirsizlikleri algılama, yorumlama ve raporlamaları oldukça değişkenlik göstermektedir. Klinisyenlerin eğilimi “folliküler lezyon”, “atipik”, “folliküler neoplazi”, “neoplazi açısından belirsiz” ve “malignite şüphesi (MŞ)” kategorilerinin hepsini hem kavramsal, hem de tedavi yaklaşımı açısından “malignite açısından belirsiz” gibi tek bir kategori altında birleştirmek olmuştur[112, 113]. Ancak izlem çalışmaları belirsiz kategorisindeki farklı alt kategorilerin klinik seyirlerinde de farklılıklar olduğunu göstermiştir[101, 114, 115]. Bu nedenle “FNŞ” ile “malignite (ör. papiller karsinom gibi) şüphesi” gibi farklı malignite riskleri ile birlikte olan durumların tanınması ve birbirinden ayrılması önerilmektedir[93, 116]. Vakaların küçük bir kısmında izlenen sitolojik ve/veya yapısal atipinin önemi belirsizdir. Atipinin derecesi şüpheli kategorilerinin herhangi birinde yer almaya yetecek düzeyde değildir. Böyle

vakalar daha düşük malignite riski taşır ve bu nedenle şüpheli kategorilerinden ayrı tutulmayı gerektirir[93, 101, 117, 118].

“AUS” genel kategorisi, yapısal ve/veya nükleer atipi içeren ancak FNŞ, MŞ veya malign olarak sınıflanamayacak hücrelerden oluşan (folliküler, lenfoid veya diğer) örnekler için kullanılır. Öte yandan burada söz konusu olan atipi benign bir değişiklik olarak yorumlanamayacak kadar dikkat çekicidir. AUS’da belirsizliğe neden olan bir faktör de yayma kalitesidir (hücreden fakir yayma, kan veya pıhtı ile örtülü yaymalar gibi). Atipinin folliküler kökenli olduğu (yani lenfoid yada diğer hücre kaynaklı olmadığı) çoğu olguda “FLUS” terimi de aynı derecede kabul edilebilir. Genel olarak ilk tanısı “AUS/FLUS” olan nodüllere klinik yaklaşım belli bir süre sonra aspirasyon tekrarıdır. Ancak bazı özel durumlarda diğer klinik yaklaşımlar daha uygun olabilir.

AUS kategorisi oldukça heterojendir, bu nedenle bu tanının uygun olduğu bütün durumları belirlemek güçtür. Yine de en sık görülen durumlar şu şekilde sıralanabilir:

- 1) Baskın olarak mikrofolliküllerden oluşan ancak “FN/FNŞ” kriterlerini tam olarak karşılamayan örneklerde (Bu durum hiposellüller veya hipersellüller yaymalar için de geçerlidir).
- 2) Hücreden ve kolloidden fakir olup baskın olarak Hürthle hücresi içeren örnekler
- 3) Follikül hücrelerindeki atipinin yaymadaki artefaktlar nedeniyle değerlendirilemediği örnekler

a) Havada kurutma artefaktına bağlı hafif nükleer ve sitoplazmik irileşme, soluk ve hafif çamurumsu kromatin ve/veya nükleer membranlarda hafif düzensizlik

b) Belirgin hücresel kalabalıklaşma ile birlikte pıhtılaşma artefaktı

4) Orta derecede ya da belirgin sellüler olup sadece Hürthle hücrelerinden oluşan ancak klinik bulguların benign Hürthle hücreli nodülü düşündürdüğü örnekler

a) LT

b) MNG

5) Fokal olarak papiller karsinomu düşündüren nükleer çentiklenmeler, soluk kromatinli iri nükleus, nükleer membran ve şekil bozuklukları gibi özellikler içeren ancak genel olarak benign görünen  rnekler

6) Kist döşeyici epiteli nükleer yarıklar, belirgin nükleol, elonge nükleus ve sitoplazma ve/veya intranükleer pseudoinklüzyonlar nedeniyle atipik görünen ancak genel olarak benign görünümlü  rnekler

7) Follikül hücrelerinin küçük bir kısmının nükleer irileşme ve sıklıkla belirgin nükleol içerdiği örnekler

a) Radyoaktif iyot, carbimazole veya başka ilaç öyküsü olan hastaların örnekleri

b) Kistik dejenerasyon ve/veya kanama gibi involüsyona bağlı tamir.

8) Atipik lenfoid infiltrasyon içeren (flow sitometri için aspirasyon tekrarı gerektirecek düzeyde), ancak atipi derecesinin “MŞ” genel kategorisi için yetersiz olduğu örnekler

9) Sınıflandırılmayan.

Tiroid İİA’ların %3-18’ine AUS tanısı verilmektedir[115, 117, 119]. Buradaki tüm kriterlere ve tanımlamalara rağmen, bu kategorinin patologlar arası kullanımı farklılık gösterecek ve tekrarlanabilirliği sınırlı olacaktır. AUS tanı sıklığı tüm İİAS’lerin %7’si civarında olmalıdır.

Patologlar az hücre içeren örneklerle, lezyonu yeterince yansıtmadığını düşündüklerinden tanısal yaklaşımda bulunmayı istememektedir. Hücresellüğün düşük olduğu ve bu yüzde açıklayıcı bir tanımın yapılamadığı durumlarda AUS tanısı sıklıkla verilmektedir. Oysa AUS en son başvurulacak kategori olmalı ve gelişigüzel kullanılmamalıdır. Tek tek dağılan follikül hücrelerindeki hafif değişiklikler AUS olarak kategorize edilmez. AUS tanısı belirgin ancak hafif derecede atipik nükleer özellikler içeren az hücreli olgular için kullanılmalıdır.

AUS tanılarının bazılarının artefaktlar sorumludur. Alkol fikse, Papanicolaou (ya da hematoksilin&ezin -H&E) boyalı yaymaların yanlışlıkla havada kuruması follikül epitel hücre nükleuslarının irileşmesine, kromatinin soluk ancak granüler görünmesine ve nükleer membranların düzensizleşmesine neden olabilir. Çok fazla kan pıhtısı follikül hücrelerinin görünümünü bozabilir. Hücrelerin pıhtıya gömülmesi yapısal kalabalıklaşma varmış gibi yanlış izlenim verebilir ya da fibrin iplikçikleri nükleer yarıklanma gibi değerlendirilebilir. Eğer

tanımlanan artefaktlar fokalse, artefakt oldukları açıkça anlaşılabilir ve diğer alanlarda benign unsurlar ile birlikte ise bu olgulara benign tanısı verilmelidir. Fakat bazı olgularda sitolojik değişikliklerin hepsinin artefakta bağlı olup olmadığına karar vermek güçtür; bu olguların uygun tanısı AUS'tur.

İlk tanısı AUS olan vakalarda tavsiye edilen yaklaşım klinik korelasyon ve uygun bir süre sonra aspirasyon tekrarıdır[96, 101]. Tekrar İİAS'lar genellikle daha kesin bir raporla sonuçlanmakta olup vakaların yalnızca %20-25 kadarı yeniden AUS tanısı almaktadır[101, 115]. AUS tanısı için malignite riskini belirlemek güçtür, çünkü vakaların yalnızca bir kısmının cerrahi izlemi vardır. Tüm AUS nodülleri için tahmini malignite riski %5-15 civarındadır.

2.5.5 Bethesda 4:Foliküler Neoplazi ya da Folliküler Neoplazi Şüphesi

Foliküler neoplazi şüphesi taşıyan tiroid aspirasyonlarının yorumları oldukça farklılık göstermektedir. Bunun olası nedeni "Foliküler lezyon" un NG, FA ve FK'yı kapsamaması, hepsinin örtüşen sitomorfolojik özelliklerinin olması ve yalnızca İİAS ile birbirlerinden ayırt edilememesidir.

Bethesda sisteminde "FN ya da "FNŞ" terimleri bu kategori için eşit derecede kullanılabilecek başlıklardır. İİAS'ın amacı tüm folliküler neoplazileri belirlemek değildir çünkü adenomlar klinik olarak zararsızdır ve tiroid adenomlarının karsinoma ilerlediği yönünde çok az delil mevcuttur. Bu kategorinin asıl amacı tüm potansiyel folliküler karsinomları saptamak ve onları lobektomiye yönlendirmektir. Yine de FN ya da FNŞ terimleri birkaç nedenden dolayı "folliküler karsinom şüphesi" terimine tercih edilmektedir. Aslında hem

FN hem de FNŞ terimleri İİAS ile adenomun karsinomdan ayrımının mümkün olmadığını ifade eder.

NG, FA, FK ve FVPTK tanılarındaki histopatologlar arası tekrarlanabilirliğin düşük olması, folliküler paternli tiroid nodüllerinde sitolojik histolojik korelasyonu olumsuz ekilemektedir[36].

FN ya da FNŞ genel tanı kategorisi çoğu belirgin hücresel kalabalıklaşma ve/veya mikrofollikül oluşumu ile karakterize yapısal değişiklik gösteren follikül hücrelerinden ibaret sellüler yaymaları ifade eder

- 1) Yaymalar orta derecede ya da belirgin sellülerdir.
- 2) Folliküler hücre mimarisinde kalabalıklaşma mikrofolliküller ve dağınık izole hücreler ile karakterize belirgin bozulma mevcuttur.
- 3) Follikül hücreleri normal ya da normalden büyük olup uniform görünümündedir. Dar veya orta genişlikte sitoplazma içermektedir.
- 4) Nükleus yuvarlak ve hafif hiperkromatiktir ve belli belirsiz nükleol içerir.
- 5) İri, boyutları değişken ve nükleol belirginliği ile karakterli hafif nükleer atipi görülebilir.
- 6) Kolloid azdır ya da yoktur.

FN/FNŞ olgularının belirleyici özelliği follikül hücrelerinin çoğunda belirgin yapısal bozukluk varlığıdır. Yapısal bozukluk bir kısmı ya da çoğu mikrofolliküller halinde dağılım gösteren, kalabalık ve üstüste binen follikül hücreleri ile karakterizedir. Tekrarlanabilirlik oranlarını iyileştirmek için “mikrofollikül” terimine yönelik bazı sınırlamalar önerilmiştir. Buna göre bir

mikrofollikül 15'ten az sayıda follikül epitel hücresinden meydana gelen, en az üçte ikisi tamamlanmış halka şeklinde dizilim gösteren kalabalık hücre gruplarıdır[120]. Mikrofolliküller nispeten uniform olma eğilimi gösterirler.

Küçük bir follikül hücresi fragmanı mikrofollikül demek değildir. Mikrofollikülün önemli bir özelliği follikül hücrelerinin kalabalıklaşması ve üst üste binmesidir.

FN/FNŞ olgularının çoğunun oldukça sellüler örnekler olmasına karşın sellülarite bu tanı için tek başına yeterli değildir[120]. Follikül hücrelerinin çoğu makrofollikül fragmanları (üst üste binme ya da kalabalıklaşma göstermeyen farklı boyutlarda fragmanlar) şeklinde ise örnek benign olarak değerlendirilmelidir. Benzer şekilde, tek başına nükleer atipi de malignite veya neoplazi için tanı koydurucu değildir; çünkü hiperplastik nodüller ve folliküler adenomlar da nükleer irileşme ve hiperkromazi gösterbilirler[86, 121, 122].

FN/FNŞ yaklaşımının prediktif değeri hakkında güçlü veriler mevcuttur, çünkü bu tanıyı alan hastaların çoğu hemitiroidektomiye gitmektedir. Nodülün neoplastik olma olasılığı %65-85 iken malignite riski daha az olup %12-32 civarındadır[83, 85, 101, 117].

2.5.6 Bethesda 5: Malignite Şüphesi

Çoğu tiroid malignitesi ayırt ettirici özelliklere sahiptir ve bu özellikler İİA'da kolaylıkla tanınabilir. Her ne kadar en sık izlenen antiteler olan PTK, MTK ve lenfomanın sitolojik özellikleri iyi belirlenmiş olsa da bu örnekler kesin tanı için hücre miktarı ve kalitesi bakımından yetersiz olabilir. Böyle olgularda

örnekleme ya da fiksasyon kusurları, MTK veya PTK'nınaz görülen varyantları yada tiroidin diğer lezyonları ile çakışan sitomorfolojik özellikler tanısall kararsızlığa neden olmaktadır. Bu nedenle tiroid İİA için kuvvetli malignite şüphesini ifade eden bir kategori gereklidir ve TSRBS'de bu kategorinin adı 'malignite şüphesi'dir. MŞ hetrojen bir kategoridir çünkü farklı malignitelerden oluşur ve en uygun tedavi yaklaşımı için bu kategori dikkatli kullanılmalıdır.

'Malign'kategorisi dışında 'MŞ' kategorisinin oluşturulmasının amacı İİA işleminin genel duyarlılığını etkilemeden malign kategorisinin çok yüksek olan prediktif değerini korumaktır. MŞ tanısı klinisyenlere tanının kesin olmadığını belirtir ve standart cerrahiden önce (total tiroidektomi) alternatif tedavi seçenekleri sunar (ör. İntraoperatif frozen inceleme ile birlikte cerrahi lobektomi).

Malign ve şüpheli arasındaki fark subjektiftir. Malign tanısı, antite için yeterli hücresellik içeren ve tanısall özellikleri gösteren vakalar için saklanmalıdır. MŞ tanısı ise bazı tanısall özelliklerin bulunmadığı ya da belirsiz olduğu olgularda kullanılmalıdır.

Bir örnek bazı malignite özellikleri açısından güçlü bir şüphe uyandırdığında ancak bulgular kesin tanı verebilmek için yeterli olmadığında malignite açısından şüphelidir. MŞ kategorisindeki morfolojik değişikliklerin şiddeti lezyonun malign olma olasılığının benign olma olasılığından daha fazla olduğunu düşündürecek derecededir. Bu kategori için hedef pozitif prediktif değer %55-85'dir[113].

PTK şüphesi başlığı değişik paternlerden oluşmaktadır. Nükleer değişiklikler fokal ve kısmidir (beklenen nükleer değişikliklerin bazıları mevcuttur (ör. Sadece hafif-orta derecede nükleer irileşme ve nükleer yarıklanmalar mevcuttur, nükleer membran düzensizliği, nükleer molding veya pseudoinklüzyon nadirdir veya yoktur). Örnek az sayıda hücre içermekte olabilir veya kistik dejenerasyon çok baskındır. Genel olarak örnek az, orta derecede ya da çok sellüler olup PTK'nın karakteristik özelliklerinin tümü karşılanmamakta ve belirgin nükleer pseudoinklüzyon izlenmemektedir. Nadiren psammom cisimlerini andıran kalsifikasyonlar görülür.

PTK'nın bazı varyantların (folliküler, onkositik, kolumnar varyant ve kistik değişiklikler gösteren PTK) kendi morfolojik özellikleri İİA örneklerine yansır ve tanı sırasında kararsızlığa neden olabilir. Bu olgular tipik PTK özellikleri tam olarak yokmuş gibi ya da odaksal temsil ediyormuş hissi yaratabilir bu nedenle örnek malign yerine MŞ şeklinde yorumlanabilir.

MTK şüphesinde örnek az ya da orta derecede sellülerdir. Kohezyon göstermeyen nükleus/sitoplazma (N/S) oranları yüksek, küçük ya da orta büyüklükte monoton hücre popülasyonu mevcuttur (lenfoid lezyon? medüller karsinom?). Nükleuslar ekzantrik yerleşimlidir, suboptimal tespit nedeniyle çamurumsu kromatine sahiptirler, sitoplazmik granüller bulunmaz. Küçük fragmanlar halinde amorf materyal bulunabilir -kolloid/amiloid?-.

Ancak farklılık gösteren sitomorfolojik görünümünden dolayı kesin MTK tanısı ancak İHK için yeterli materyal varsa veya hastanın kalsitonin düzeyi belirgin olarak artmışsa verilebilir.

Lenfoma şüphesinde örnek hücreden zengindir ve çok sayıda monoton küçük-orta boy lenfoid hücrelerden meydana gelebilirken, hücreden fakir olup atipik lenfoid hücreler izlenebilir. Kesin lenfoma tanısı sıklıkla akım sitometrik olarak B hücrelerinde hafif zincir restriksiyonunun gösterilmesine dayanır ancak LT'li hastalarda yalancı pozitif sonuçlar da bildirilmiştir[123].

“Malignite şüphesi, PTK şüphesi” tanısı bir cerrahi endikasyondur. “Şüpheli” bir İİA tanısından sonra intraoperatif frozen incelemenin ve/veya imprint örneklemenin katkısı net değildir. Bazı cerrahlar lobektomi ve tanı sonrası tamamlayıcı tiroidektomi yapmayı tercih ederken bir kısmı direkt total tiroidektomi yapmaktadır. Total tiroidektomi 4cm'den büyük tümörü olan (bu boyuttaki tümörlerde malignite riski artmaktadır) hastalarda tercih edilmelidir[112].

İİA ile PTK şüphesi tanısı alan hastalarda ek serolojik ya da İHK çalışmalarının değeri çok az iken medüller karsinom şüphesi veya lenfoma şüphesi olgularında ek çalışmalar çok yardımcı olabilir. Yüksek serum kalsitonin değeri ve/veya İHK olarak kromogranin, sinaptofizin ve kalsitonin boyanması ile “MTK şüphesi” ve akım sitometrik analiz ile “lenfoma şüphesi” tanıları kesin tanılarına dönüşebilir.

2.5.7 Bethesda 6:Malign

PTK, MTK, az diferansiye karsinom, indiferansiye (anaplastik) karsinom, skuamöz hücreli karsinom, metastatik karsinom ve lenfoma TSRBS’de ‘malign’ kategorisi altında yer alan başlıklardır.

Malign tiroid İİA tanısı tüm İİA’ların %4-8’ni oluşturur[101, 114, 117]ve bunların çoğu PTK’dır.

PTK tiroidin en sık malign tümörüdür ve bu organdaki kanserlerin %80’ini oluşturur[1]. İİAS ile PTK tanısı konulan olguların histolojik izlemlerinde %96-100oranında PTK görülür[101, 104, 113, 117, 119]. Klasik PTK geleneksel olarak en sık görülen PTK tipi olarak kabul edilmekle birlikte varyantları ile (özellikle farkındalığı ve tanınma oranı giderek artan folliküler varyant ile) karşılaştırıldığında relatif sıklığı azalmaktadır.

Tüm PTK tipleri, (klasik ve varyantları) için tanısal kriterler şu şekildedir:

Yeterli bir örnekte İİA ile PTK tanısı nispeten kesindir. Folliküler hücreler papillalar ve/veya sınırsız-benzeri tek tabakalı yapılar ve bazen girdaplanan tabakalar görülür.

Follikül hücreleri şu karakteristik nükleer özellikleri sergiler:

- 1) İrileşmiş nükleus
- 2) Oval ya da düzensiz şekilli, bazen molding yapan nükleuslar
- 3) Nükleer çentiklenmeler
- 4) İntranükleer sitoplazmik psödoinklüzyonlar
- 5) Tozsuz kromatin içeren soluk nükleuslar (“Orphan Annie” nükleus)

6) Nükleus kenarına yerleşmiş tek ya da birden çok nükleol

Multinükleer dev hücreler sıktır ve bazen psammom cisimleri, Hürthle hücre metaplazisi ve skuamöz metaplazi görülebilir. Kolloid miktarı değişkendir ve ipliksi, yapışkan ya da sakızimsı (chewing gum) kolloid olabilir.

Bazı tipik nükleer değişiklikler PTK tanısı koymada yardımcı olmakla birlikte, bunların hiçbirisi tek başına tanısal değildir. Bunlar İİA yaymasında ancak yaygın ya da bir arada olduklarında PTK için tanısaldır[124, 125]. Gerek sitolojik gerekse histolojik kesin tanı için gerekli minimum kriterler ve atipik hücre sayısı gözlemcilerin tanı eşikleri arasındaki farklar nedeniyle belirsizdir ve tanımlanabilmeleri de muhtemelen mümkün değildir[35, 48, 102, 126, 127].

İİA yaymalarında PTK hücreleri tipik olarak kalabalık, üstüste binen sınırsız benzeri tek tabakalı şekilde dağılım gösterirler. PTK nükleuslarında kalabalıklaşma ve üst üste düşüş sıklıkla çarpıcı düzeyde olup nükleer molding belirgindir. Bu özellikler PTK'yı benign follikül epitel hücrelerinden ayırt etmede yardımcı en önemli tanısal özelliklerdir. Yapısal paternler PTK'nın varyantına göre değişiklik gösterebilir ve fibrovasküler bir kor içeren gerçek papiller fragmanlar, papilla benzeri fragmanlar (papiller yapıda ancak fibrovasküler kor içermeyen), mikrofolliküller, girdaplar ya da tek katlı tabakalar şeklinde izlenebilir.

Tek katlı tabakalar PTK için tipiktir ancak nodüler hiperplazide sıkça görülen benign folliküler nodüllerdeki makrofolliküllere has tek tabakalı düşüşleri taklit edebilir. Böyle durumlarda ayırıcı tabakalar halinde düşen hücrelerin

düzenlenimi (düzenli boşluklarla yerleşmiş, yani “bal peteği görünümü” ya da yığılmış) ve nükleer özelliklerine göre yapılır.

PTK hücrelerinin boyut ve şekilleri değişkendir; orta büyüklükte ya da iri, şekilleri küboidal, kolumnar, poligonal, bazen iğsi ve nadiren histiositoid olabilir[128]. Hücre sınırları genellikle belirgin olup sitoplazmanın miktarı ve niteliği de değişkenlik gösterebilir.

PTK’nın tanımlayıcı özellikleri nükleuslarda yer alır. Nükleus yuvarlak-oval olabilir fakat sıklıkla kontur düzensizliği gösterir, bu ilk ipuçlarından biridir. PTK nükleusunun kromatini benign follikül epitel hücrelerindeki gibi koyu ve kaba değil genellikle soluk ve tozsudur. İntranükleer sitoplazmik pseudoinklüzyonlar (İNSİ) PTK aspirasyonlarının %50-100’ünde görülür. Bunlar MTK, az diferansiye tiroid karsinomu, anaplastik tiroid karsinomu ve çok nadiren benign nodüllerde (nodüler guatr, FA, LT) de görülebildiğinden PTK için spesifik değildir. Bu nedenle İNSİ her zaman diğer yapısal ve nükleer özelliklerin ışığı altında değerlendirilmelidir.

Gerçek İNSİ sitoplazmanın nükleus içine protrude olmasıyla oluşur ve sitoplazma ile aynı renk ve dokuda görünür, çevresi kondanse kromatinden oluşan keskin sınır ile çevrilidir. Bu özellikler İNSİ’nin dejeneratif ve artifisiyel vakuoller, tespit artefaktları ve süperempoze eritrositler gibi taklitçilerinden ayrımında yararlıdır.

Nükleer çentiklenmeler PTK’nın bir başka ayırt ettirici özelliğidir[129] ve nükleusun kendi üzerine katlanmasıyla meydana gelir[130]. Nükleer

çentiklenmeler PTK için karakteristik olsa da diğer tiroid neoplazilerinde ve nonneoplastik durumlarda da görülebildiğinden PTK tanısı verilirken tek başına kullanılmamalıdır.

Multinükleer dev hücreler PTK'nın bir başka ayırt ettirici özelliğidir ve lezyonda kistik dejenerasyon olmasa bile sık izlenir. Dev hücreler malign değildirler daha çok konağın immün sisteminin maligniteye cevabı olarak meydana gelirler. Ancak sık olmakla birlikte PTK tanısı için spesifik değildir.

Psammom cisimleri PTK aspiratlarında histolojik kesitlerdekinden daha az görülür. Tek başına spesifik değildir ve MTK, LT, Graves hastalığı ve hatta NG'de bile görülebilir.

PTK'nın önemli bir kısmı klasik varyanttan farklı yapısal ve sitolojik özellikler sergiler. Tanım gereği, PTKvaryantları PTK'nın klasik nükleer özelliklerine sahiptir, ancak yapısal patern, sitoplazmik özellikler ya da zemin özellikleri açısından (kolloidin miktarı, yapısı, belirgin lenfositik hücre infiltrasyonu olup olmaması) farklılık gösterir. PTK'nın alt tiplerini bilmek ve sitolojik özelliklerinin farkında olmak yanlış tanı riskini azaltabilir.

FVPTK tümörün tamamının ya da tama yakınının PTK nükleer özelliklerine sahip hücreler ile dizili küçük-orta büyüklükteki folliküllerden meydana geldiği bir PTK'dır. En sık PTK varyantı olup (yaklaşık %30) FVPTK'de nükleer özelliklerin derecesi olgudan olguya değişkenlik gösterir. Bazı FVPTK'lerde PTK'nın klasik nükleer özellikleri belirgin iken bazılarında bu özellikler kısmen ve fokal olarak görülür. Bu nedenle 'folliküler paternli' tiroid

lezyonları (ör: NG, FA, FVTPTK) arasındaki ayırım sıklıkla sorun oluşturmaktadır[126].

FVPTK örnekleri genellikle hipersellülerdir, mikrofolliküller (rozetler) içeren sınırsız-benzeri fragmanlardan oluşur. Dağınık mikrofollikül kümeleri, izole neoplastik folliküller ve yer yer kenarları düzensiz dallanmalar yapan tabakalar görülebilir. Bir miktar kolloid bulunabilirken kolloid tipik olarak koyu boyanır, kalındır ve bazen neoplastik folliküller içinde yer alır. Klasik PTK'nın aksine nükleer özellikler sıklıkla hafif derecededir.

Papillalar ve papilla-benzeri parçalar, multinükleer dev hücre, İNSİ, psammom cismi, belirgin kistik değişiklik gibi özellikler yoktur ya da belirsizdir.

FVPTK tipik olarak iri nükleusa ve berrak kromatine sahip ancak klasik PTK'ya göre daha az oranda nükleer çentik ve İNSİ içeren hücreler ile karakterizedir. Bu nedenle olguların pek çoğu malign yerine 'papiller karsinom şüphesi' tanısı almaktadır[131, 132]. Yine aynı sebeplerden ötürü bu varyantı diğer sellüler folliküler lezyonlardan ayırt etmek zordur ve pek çok olgu "FN/FNŞ" şeklinde raporlanmaktadır. Oval, armut şeklinde ve serebriform nükleus varlığına dikkat etmek gerekir. PTK'nın makrofolliküler, kistik, onkositik, Warthin benzeri, uzun hücreli (tall cell), kolumnar hücreli varyantları mevcuttur.

Bununla birlikte, mevcut deneyimler sadece PTK'nın nükleer özelliklerini açıkça içeren olgulara İİA ile kesin tanı verilmesi gerektiğini göstermekte olup tanı verirken dikkatli olmak gerekmektedir.

MTK, tiroidin kalsitonin üreten C hücrelerinden yada parafoliküler hücrelerden köken alan malign bir neoplazi olan MTK, tiroid karsinomlarının yaklaşık %7'sini oluşturmaktadır. Sporadik (olguların %85'i) veya kalıtsal olabilirler. MTK her yaşta görülebilmekle beraber familyal MTK ve sporadik olgular genellikle ileri yaşta ortaya çıkar (ortalama 50 yaş). Hematojen ve lenfatik yollarla yayılan agresif bir tümör olan MTK'nın sık görülen metastaz odakları servikal lenf nodları, akciğer, karaciğer, kemik ve adrenal bezlerdir.

MTK'lerin genel histolojik ve sitolojik görünimleri hakkında bazı genellemeler yapmak mümkündür ancak bu tümörün çok sayıda varyantı vardır: Papiller, glandüler, dev hücreli, iğsi, küçük hücreli ve nöroblastom benzeri, paraganglioma benzeri, onkositik, şeffaf hücreli, anjiosarkom benzeri, skuamöz hücreli ve melanin üreten[15]. Bu morfolojik çeşitlilik tümörün gerek histolojik gerek sitolojik değerlendirmesinde ciddi tanısal zorluklara neden olmaktadır.

MTK yaymaları orta derecede veya belirgin sellüler olup tek tek ve sınırsız kümeler halinde çok sayıda hücre görülür. Hücreler plazmositoid, poligonal, yuvarlak ve/veya iğsi şeklindedir. Bazı olgularda uzun hücre uzantıları görülür. Pek çok olguda neoplastik hücrelerin çoğu uniform görünümde olup hafif-orta derecede pleomorfizm izlenebilir[133, 134]. Nükleuslar yuvarlak ve sıklıkla ekzantrik yerleşimli olup ince ya da kaba granüler ('tuz-biber') kromatine sahiptir. Olguların yarısında papiller karsinomlardaki gibi nükleer pseudoinklüzyon görülebilir[135]. Sitoplazma granüler ve değişen büyüklüktedir. Amiloid sıklıkla görülür (%50-80 vakada[133, 134]) ve kolloide benzeyen dens,

amorf bir materyal şeklindedir. Hücreler tipik olarak CEA, kalsitonin, sinaptofizin ve TTF-1 ile kuvvetli immünreaksiyon gösterir.

Tek başına sitomorfoloji ile MTK tanısı büyük bir doğrulukla verilebilir. Ancak kongo kırmızısı ve İHK çalışmalar ile tanının doğrulanması önemlidir. Hücre blokları İHK için ideal materyallerdir. Histokimyasal veya İHK olarak tanıyı doğrulamak mümkün değilse serum kalsitonin düzeylerinin yüksek olması tanı için yardımcı olabilir. MTK ile en çok karışan tümör Hürthle hücreli neoplazidir, ancak bazı olguların ayırıcı tanısında PTK, anaplastik karsinom, hyalinize trebeküler tümör, plazmasitom ve metastatik tümörler yer alır.

MTK'nin cerrahi tedavisi sıklıkla ekstrakapsüler tiroidektomi ve lenf nodu diseksiyonudur[96, 136].

Az diferansiye tiroid karsinomu (ADTK) nadir bir tümördür ve tüm tiroid kanserlerinin %4-7'sini oluşturur[15]. Klinik davranışı agresif olup, iyi diferansiye tiroid karsinomları (PTK, FK, Hürthle hücreli karsinom) ile indifferansiye (anaplastik) tiroid karsinomu arasındadır. ADTK sıklıkla ileri evrede tanı alır, lokal rekürrens, bölgesel lenf nodu, akciğer ve kemiğe metastaz eğilimi vardır. Hastaların 5 yıllık sağ kalım ortalaması %50'dir[15].

ADTK insüler, solid ya da trabeküler patern ile karakterize follikül hücre kökenli bir tiroid karsinomu olup PTK'nın klasik nükleer özelliklerini içermez ve mitoz, nekroz ve kıvrıntılı küçük nükleus gibi az diferansiye özellikleri ile klasik PTK'den ayrılır. Olguların bir kısmında ADTK, az diferansiye hücreler ile karışık

halde PTKyada FK'nın tipik mikroskopik özelliklerini gösteren daha iyi diferansiye bir komponentle birlikte.

ADTK yaymaları sellüler görünümde olup preparatlar insüler, solid yada trabeküler sitolojik mimari sergiler. Dar sitoplazmalı uniform follikül hücre popülasyonu vardır. Malign hücrelerin N/S oranı yüksek olup nükleer atipi değişkendir. Apoptozis, mitoz ve nekroz sıklıkla bulunur. Nadir tümörler oldukları için sitolojik olarak ADTK'leri sitolojik olarak tanımak güçtür. Karakteristik İİA özellikleri pek spesifik değildir.

ADTK'nin kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konur[15]. İİA örneklerinde tanımlanan sitomorfolojik özellikler, klinik ve radyolojik korelasyon ile ADTK tanısı düşünülebilir.

Ayırıcı tanısında diğer primer tiroid tümörleri ve metastatik maligniteler bulunan bu tümörler agresifliği nedeniyle iyi diferansiye tiroid karsinomlarından daha agresif tedavi edilirler. Cerrahi tedaviye postoperatif radyoaktif iyot ve eksternal radyoterapi tedavileri kullanılması önerilmektedir[137].

2.5.7.1 İndiferansiye Tiroid Karsinomu ve Tanısal Kriterler

İndiferansiye (anaplastik) tiroid karsinomu (İTK) ya da 'dev ve iğsi hücreli karsinom' epitelooid ve/veya iğsi hücreli özellikler gösteren yüksek dereceli, pleomorfik epitelyal bir malignite olup son derece agresif bir tümördür. Malign tiroid tümörlerinin %1-5 ini oluşturur[138] ve en kötü prognoza sahip olan tiroid

tümörüdür[15]. Olguların çoğu lezyonun tipik olarak boyundaki hayati yapıları tutması sonucu ile 6 ay-1 yıl içinde kaybedilir[139, 140].

İTK 50 yaşın üstündeki bireylerde ve kadınlarda daha sıktır[138, 140, 141]. Hastalarda sert nodüler bir tiroid bezi ve hızla büyüyen kitle mevcuttur. Tümör çevre ekstratiroidal yumuşak dokuları infiltre eder ve hastalar dispne, disfaji, ses kısıklığı ve/veya ağrıya neden olan belirgin boyun basısı belirtileri gösterir[140].

İTK yaymaları genellikle orta derecede sellüler olup neoplastik hücreler izole hücreler veya farklı boyutlardaki hücre grupları şeklinde dağılım göstermektedirler. Neoplastik hücrelerin şekilleri iğsi olup hücre büyüklükleri küçük ile dev boyutlar arasında değişkenlik gösterir. Plazmositoid ve rabdoid hücre şekilleri görülür. Nükleuslarda irileşme, düzensizlik, pleomorfizm, kromatinde kümelenme, nükleollerde belirginleşme, İNSİ, nükleusun ekzantrik yerleşimi ve multinükleasyon görülebilir. Mitotik figürler sıktır ve sıklıkla anormaldir. Bazı olgularda osteoklast benzeri dev hücreler, nekroz, nötrofillerden zengin apse benzeri yoğun inflamasyon ve fibröz bağ dokusu bulunabilir.

İHK olarak tümör hücreleri pankeratin ve vimentin ile pozitif olup TTF-1 ve tiroglobülin sıklıkla negatiftir.

İTK ayırıcı tanısında MTK, insüler karsinom, lenfoma, metastazlar ve tiroidin primer sarkomları yer almakta olup hastanın klinik bilgisi ve hedefe yönelik immün boyamalar ile tanıya gidilmelidir.

Radyoaktif iyot ile süpresyon İTK tedavisinde çoğunlukla etkisizdir. Bu nedenle preoperatif radyoterapi ve kemoterapi ile total cerrahi eksizyon optimal tedavi stratejisidir[140, 142].

2.6 Morfometri ve Doku Analizi

Tiroid tümörlerinin sitolojik değerlendirmesi kromatin paterni, nükleer boyut ve nükleer şekil farklılıklarına dayanan selüler atipiyeye göre yapılmaktadır[143]. Bize göre nükleer kromatin paterni PTK ile diğer folliküler lezyonların ayırıcı tanısında tanısal kriterler içinde değerlendirilmesi gereken bir parametredir. Ancak subjektif olabilen bu parametrenin objektif olarak değerlendirilmesi gerekli olup bunun için morfometriden yararlanılabilir. Morfometrik inceleme hücresel değişiklikleri belirlemek için kullanılan bilimsel bir yoldur. Bu yol hücresel morfolojik özelliklerin patolojik değişikliklere dönüşümünün yorumlanmasında kullanılabilir. Bilgisayar destekli görüntü analiz programları ile seçilen veya rastgele hücrelerde istenen parametreler (nükleer alan, nükleus çevresi, homojenite, kontrast, N/S oranı, konveksite, nükleer membran düzensizliği, vb.) objektif olarak değerlendirilmektedir. Yöntemin küçük değişiklikleri farkedebilmesi ve tekrarlanabilir olması da önemli bir özelliktir[144].

Morfometrik analiz hem histolojik olarak hem de sitolojik olarak lezyonlar arası farklılıkları ortaya koyan bir yöntemdir. Ancak bu yöntemin kullanımı klinik araştırmalarla sınırlıdır, rutin histopatolojide veya sitopatolojide kullanılmamaktadır.

Morfometrik inceleme ile sitolojik olarak gözlenen bulguların sayısal değerler ile ifadesi mümkün olmakta ve bulgular objektif olarak ifade edilebilmekte ve aynı şekilde tekrarlanabilmektedir[145].

3 GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Olguların Seçilmesi

Çalışmaya GÜTF Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda, 2008-2016 yılları arasında incelenmiş ve histopatolojik tanısı tiroidektomi materyallerinde teyid edilmiş olan toplam 132 adet vakanın (38 adet papiller benzeri özellikler gösteren non-invaziv folliküler tümör (NIFTP) (Resim 5-9), 21 adet invaziv enkapsüle (Resim 10) veya invaziv nonenkapsüle folliküler varyant papiller karsinom, 24 adet klasik papiller karsinom, 19 adet FA, 10 adet FK ve 20 adet adenomatöz nodül) bölüm arşivinde bulunan histopatolojik ve sitolojik preparatları 2 patolog tarafından (PUG, ER) yeniden değerlendirilmiştir.

3.2 Histopatolojik ve Sitolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme; %10'luk tamponlu formaldehit içerisinde fikse edilmiş, rutin doku takibi uygulanarak parafine gömülmüş dokuların arşiv preperatlarının H&E ve immünohistokimyasal boyalarının (HBME-1, Keratin 19, Galectin-3) incelenmesi ile, sitolojik değerlendirme ise havada kurutulmuş ve Diff qwik ile boyanmış veya %95'lik etil alkol ile fikse edilip PAP ile boyanmış, standart yeterlilik kriterleri olan en az 10 hücreden oluşan en az 6 follikül epitel hücre grubu içeren[1] vakalar çalışmaya dahil edilmiştir. Havada kurutma, kapanma, tespit, yayma vb. artefaktları bulunan, yoğun kan içeren, yeterli

selülarite içermeyen ve Hürthle hücreli lezyonların sitolojileri (endokrin atipi vb. özellikleri nedeniyle) çalışma dışı bırakılmıştır.

Lamlar ışık mikroskopunda (Olympus Bx50), x12,5, x40, x100, x200, x400 (objektif lens x 10x oküler lens) büyütmelerde incelenmiştir.

3.3 İncelenen parametreler:

Çalışmaya katılan hastalar yaş, cinsiyet, lob ve sitoloji tanısı bakımından değerlendirilmiş olup hastalara ait sitoloji materyalleri (1)selülarite (düşük, orta, yüksek), (2)kohezyon durumu (gevşek/sıkı), (3)kolloid (var, yok,az), (4)papiller düşüş paterni (var, yok), (5)üstüste düşüş (var, yok), (6)nükleer boyut (2-5 kat büyümüş, 5-10 kat büyümüş), (7)nükleer membran düzensizliği (var, yok), (8)nükleer çentiklenme (var, yok), (9)İNSİ (var, yok, benzeri), (10)kromatin yapısı (granülarite-var, yok), (11)nükleol belirginliği (var, yok), (12)mikrofolliküler patern (var, yok), (13)makrofolliküler patern (var, yok, az/seyre), (14)dev hücre (var, yok), (15)fibröz doku (var, yok), (16)lenfosit (var, yok), (17)Hürthle hücresi (var, yok), (18)makrofaj (var, yok), (19)'nükleer molding' (var, yok), (20)üç boyutlu düşüş (var, yok), (21)elongasyon (var, yok), (21)skuamoid sitoplazma (var, yok), (22)periferik palizatlanma/çerçeve hat (var, yok), (23)sitoplazmik vakuol(var, yok), (24)Psammom cismi (var, yok) ve (25)anizonükleoz (var, yok) bakımından yeniden değerlendirilmiştir.

3.4 Morfometrik inceleme

PAP boyalı Sitoloji lamları Olympus BX51 ışık mikroskopunda değerlendirilmiş olup, tüm resimler buna bağlantılı olan Olympus DP72 fotoğraf

makinesi ile çekilmiştir. Standardizasyonu sağlamak için bütün resimler aynı gün, aynı araştırmacı tarafından, aynı ışık ayarı ve aynı mikroskopik ayar ile çekilmiştir.

On adet NIFTP, 10 adet İFVPTK, 10 adet klasik PTK, 10 adet FA, 10 adet FK ve 10 adet AN'ye ait PAP boyalı sitoloji yaymalarından morfometrik çalışma için seçilen uygun alanlardan (vakayı temsil eden ancak üstüste düşüş göstermeyen, iyi fikse olmuş, herhangi bir artefakt içermeyen) her vaka için en az 30 hücre içeren fotoğraflar 40x10'luk objektifte çekilmiştir. Her fotoğrafta vakayı temsil eden 30 hücre işaretlenerek nükleuslarda her hücreye bir numara (ID) verilerek; hücrenin alanı (area), nükleer kromatin paterni (homogeneity), nükleer sınır düzensizliği (border smoothness), oval-dairesellik (eccentricity), konveksite solidity) ve nükleer çevre uzunluğu (perimeter) olmak üzere 6 parametre incelenmiştir.

Hücrenin nükleer yapısının ne kadar düzenli olduğunu gösteren homogeneity 1 değerine yaklaşması nükleer yapının daha homojen olduğu anlamına gelmekte olup “contrast” kavramı ise nükleer yapının kontrastını ifade etmektedir. Değer 0'a yaklaştıkça kontrastı azalmakta yani homojen olmaktadır. 1 değerine yaklaştıkça ise kontrast artmakta olup homojenite azalmaktadır. Hücrenin çeperinin ne kadar girintili çıkıntılı olduğunu gösteren “border smoothness” kavramının değeri 0'a yaklaştıkça nükleer çeperin çok girinti çıkıntı içerdiği, değer 1'e yaklaştıkça ise hücrenin çok dairesel olduğu anlamına gelmektedir. Hücrenin şeklinin ne kadar dairesel ya da ne kadar eliptik olduğunu ifade eden “eccentricity” kavramında değer 0'a yaklaştıkça hücrenin daireye yakın olduğu,

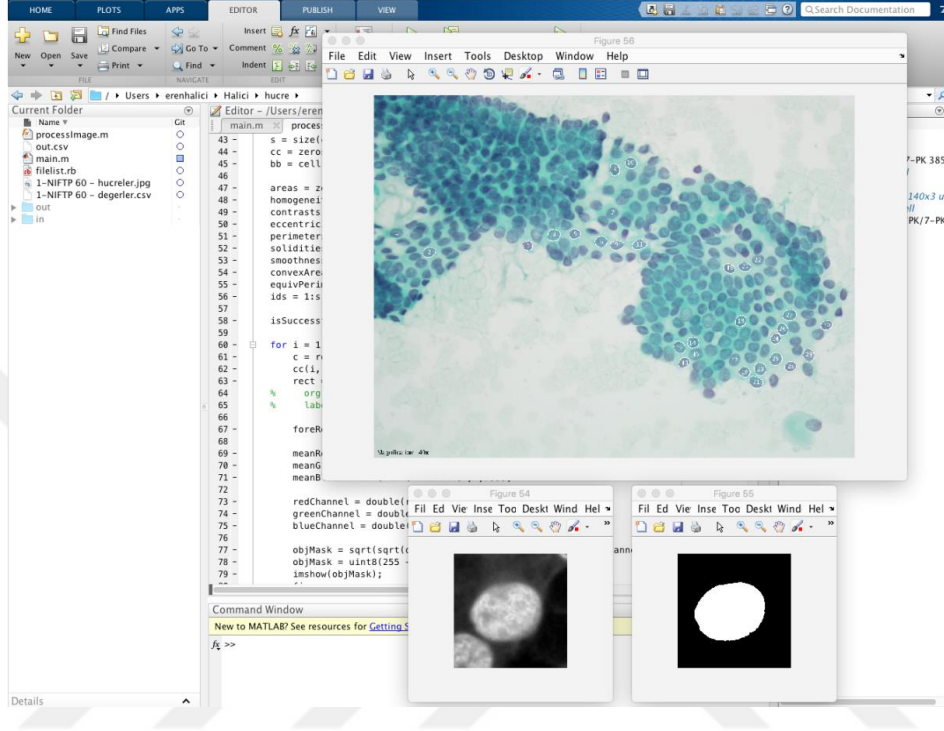
1'e yaklaşıkça ince uzun bir elips şeklinde olduğu anlamına gelmektedir. Hücrenin ne kadar konveks bir yapıya sahip olduğunu gösteren “solidity” kavramının değeri 0'a yaklaşıkça hücrenin konveksliğinin azaldığı yani hücrenin girintili çıkıntılı olduğu anlamına gelmektedir. Bu değerler ile ilgili daha fazla bilgi şu adreslerde de mevcuttur:

<https://www.mathworks.com/help/images/ref/regionprops.html>

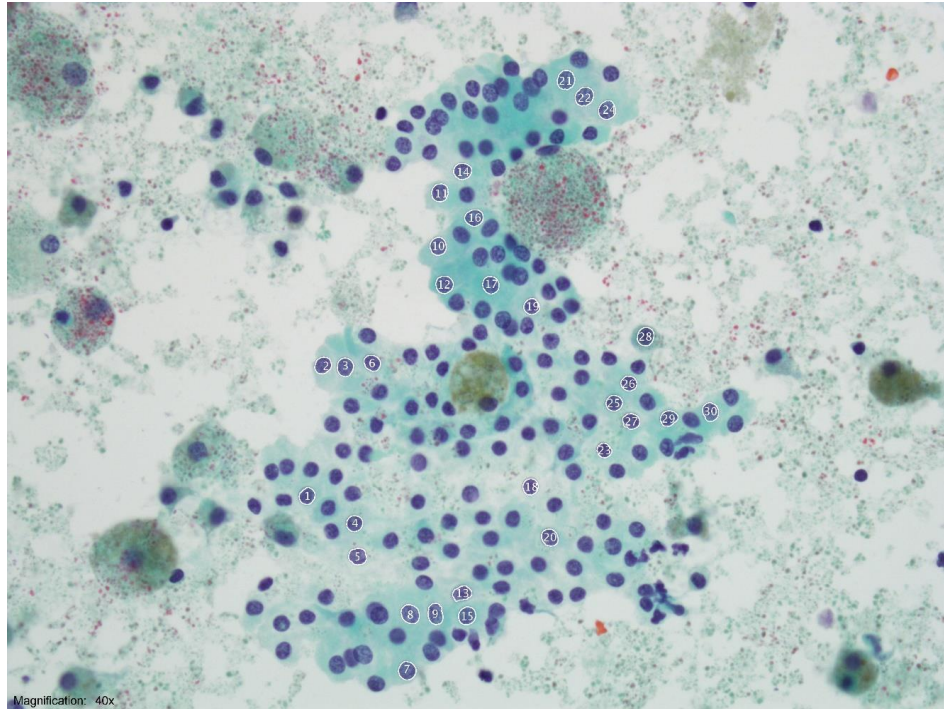
<https://www.mathworks.com/help/images/ref/graycoprops.html>

Vakalardan çekilen fotoğraflar JPEG formatında saklanmış ve morfometrik değerdendirmede Mathworks Metlab (Mathworks Matlab Image Processing Toolbox) morfometrik analiz programı kullanılmıştır (Şekil 3, Şekil 4, Tablo 5).

Şekil 3: Morfometrik analizde kullanılan Mathworks Matlab Image Processing Toolbox programı



Şekil 4: NIFTP vakasında Metlab morfometrik analiz programında değerlendirilmek üzere işaretlenmiş olan hücreler (PAPx400)



Tablo 5: *Tablo 4'te gösterilen NIFTP vakasının morfolometrik analiz sonuçları*

ID	Area	Homogeneity	Contrast	Border Smoothness	Eccentricity	Solidity	Perimeter
1	3996	0.9889596273	0.1059782609	0.9287476983	0.470479844	0.9786921381	241.2792206
2	4262	0.9880590062	0.1088509317	0.9345914103	0.4905608389	0.9836141242	247.6223664
3	4643	0.9903959627	0.113121118	0.9367244639	0.4966119578	0.982229744	257.8650071
4	4004	0.9897826087	0.100931677	0.9506123097	0.2477192868	0.9835421272	235.9655121
5	4632	0.9912888199	0.1001552795	0.9340072438	0.4246450669	0.978660469	258.3086579
6	4022	0.988757764	0.101863354	0.9480396213	0.5143405794	0.9855427591	237.137085
7	4885	0.9884083851	0.113742236	0.9538002097	0.3083953867	0.9864701131	259.764502
8	5358	0.9884032091	0.1173136646	0.9466406156	0.5337130191	0.9856512141	274.1076477
9	5007	0.9858462733	0.1412267081	0.879892678	0.7226207444	0.9619596542	285.0782105
10	4486	0.9900679348	0.1079192547	0.9445051247	0.4102286658	0.985068072	251.3797257
11	4640	0.9889596273	0.1104037267	0.9403275337	0.4129947285	0.9830508475	256.7939392
12	4712	0.988140528	0.1093167702	0.9488630299	0.06750168616	0.9837160752	256.4507935
13	4191	0.9919177019	0.09666149068	0.8842800255	0.7169768751	0.9607977992	259.5218613
14	4470	0.9888121118	0.1028726708	0.9410026809	0.4646219063	0.9813391877	251.8650071
15	4782	0.9904891304	0.1084627329	0.9497490001	0.4236926837	0.9843557019	258.1076477
16	4626	0.9893090062	0.1041149068	0.9466512157	0.4821503036	0.9842553191	254.6934342
17	4450	0.9889402174	0.09378881988	0.9482520595	0.3973758687	0.9827738516	249.3797257
18	3810	0.9890838509	0.1023291925	0.9500733922	0.3365448196	0.9850051706	230.3086579
19	3803	0.990001941	0.0975931677	0.9432377558	0.112962212	0.9826873385	231.764502
20	4366	0.9879968944	0.1100931677	0.9383466369	0.5076691332	0.9831119117	249.6223664
21	5201	0.9891614907	0.1189440994	0.9346657223	0.4330515816	0.9783671934	273.5218613
22	5267	0.9867313665	0.1249223602	0.9380809097	0.5091565313	0.9811847988	274.2497834
23	3180	0.9915159161	0.07383540373	0.9430903201	0.4145304787	0.9796672828	211.9655121
24	4888	0.9879736025	0.1168478261	0.9485618606	0.4465033685	0.985483871	261.2792206
25	3975	0.9896020963	0.09673913043	0.9452196091	0.311810494	0.9843982169	236.4507935
26	3622	0.9901319876	0.09045031056	0.940692563	0.3810388604	0.9823704909	226.7939392
27	4044	0.9888722826	0.09922360248	0.9240214827	0.4605093226	0.9718817592	243.9655121
28	4711	0.9899126553	0.09122670807	0.9362971081	0.4813223433	0.9855648536	259.8650071
29	4089	0.9893458851	0.09930124224	0.9241718369	0.5608382921	0.9751967565	245.2792206
30	4543	0.9876708075	0.1208074534	0.9274547618	0.5540383966	0.9744744745	257.6223664
Mean	4422.166667	0.9891512897	0.1059679089	0.9370200293	0.4364868425	0.9807037772	251.2669695

3.5 Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin analizi IBM SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare (χ^2) testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov - Smirnow ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Araştırmada, normal dağılım gösteren niceliksel verilerin değerlendirilmesinde One-Way Anova testi (tek yönlü varyans analizi), ordinal verilerin değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda farklılığın hangi grup/gruplardan kaynaklandığını bulmak için Tukey HSD testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson Korelasyon testi ile değerlendirildi. İhtimali (P) $\alpha=0,05$ 'ten küçük olan değerler önemli ve gruplar arasında fark vardır, büyük olan değerler önemsiz ve gruplar arasında fark yoktur, şeklinde kabul edildi.

Power Analizi: Güç (Power) analizi G*Power 3.1.9.2 istatistik paket programı ile yapılmış olup; $n_{\text{Toplam}}=132$ ($n_1=38$, $n_2=21$, $n_3=24$, $n_4=10$, $n_5=19$, $n_6=20$), grup sayısı=6, $\alpha=0,05$, Etki Büyüklüğü (Effect size) $f=0,4$ olmak üzere; güç (power ($1-\beta$))=0,95 olarak bulundu.

3.6 Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Etik Komisyonundan etik kurul onayı alınmıştır.

4 BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik Özellikleri ve Lezyonların Özellikleri

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve lezyonların özellikleri Tablo 6’da belirtilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların yaşları 14 ile 81 arasında değişmekte olup ortalaması 48,5’tir. Yaşın gruplardaki dağılımı Grafik 1’de verilmiş olup FA grubunda en geniş yaş aralığı izlenmektedir. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak farklılık izlenmemiştir (Tablo 7).

Hastaların 94’ü(%71,2) kadın, 38’i (%28,8) erkektir. Tüm gruplarda kadın cinsiyet baskınlığı izlenmiş olup gruplar arasında cinsiyet bakımından fark izlenmemiştir (Tablo 8).

Lezyonların çoğunun sağ lob yerleşimli olduğu izlenmiş olup 80 (%60,6) tanesi sağ lob, 43 (%32,6) tanesi sol lob ve 9 (%6,8) tanesi istmus yerleşimlidir. Gruplar arasında lob yönünden yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (Tablo 9).

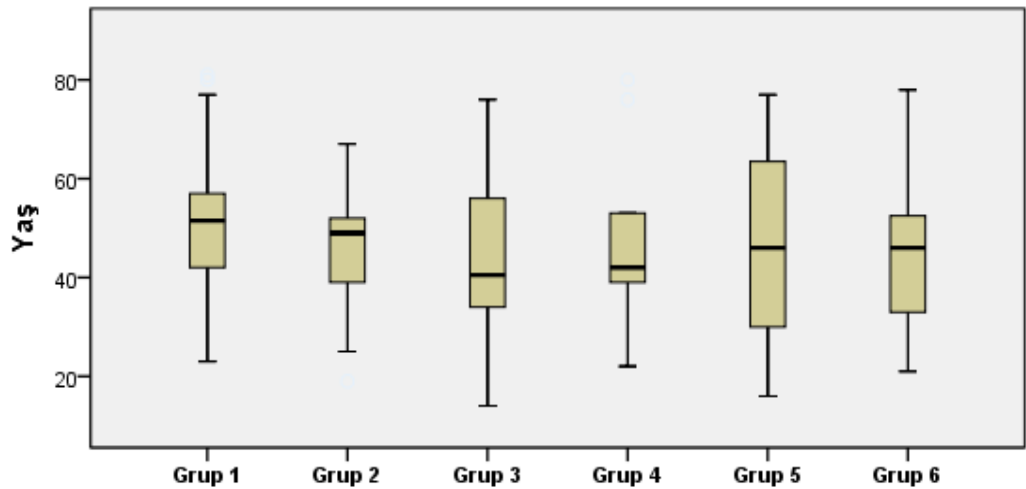
Toplam 132 vakanın 38’i (%28,8) papiller özellikler gösteren non-invaziv folliküler tümör (NIFTP), 21’i (%15,9) İFVPTK, 24’ ü (%18,2) klasik PTK, 19’u (%14,4) FA, 10’u (%7,6) FK ve 20’si (%15,2) AN’ye ait sitolojilerdir.

Tablo 6: Hastaların Demografik Özellikleri ve Lezyonların Özellikleri

	Ort.±SS	Medyan (Min-Max)	
Yaş	47,3 ± 15,1	48,5 (14-81)	
		n	%
Cinsiyet	Kadın	94	71,2
	Erkek	38	28,8
Lob	Sağ	80	60,6
	Sol	43	32,6
	İstmus	9	6,8
Grup (Biyopsi Tanısı)	NIFTP	38	28,8
	İFVPTK	21	15,9
	Papiller Karsinom	24	18,2
	Foliküler Karsinom	10	7,6
	Foliküler Adenom	19	14,4
	Adenomatöz Nodül	20	15,2

Tablo 7: Yaşın Gruplar Arası Karşılaştırılması (Ort.±SS)

	NIFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN (n=20)	P*
Yaş	50,1 ± 14,5	46,6 ± 12,0	44,4 ± 15,5	48,2 ± 17,7	47,3 ± 18,2	45,6 ± 15,4	0,778

Grafik 1: Gruplar Arası Yaş Dağılımı

Grup 1: NIFTP, Grup 2: İFVPTK, Grup 3: Papiller Karsinom, Grup 4: Foliküler Karsinom, Grup 5: Foliküler Adenom, Grup 6: Adenomatöz Nodül

Tablo 8: Cinsiyetin Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

Cinsiyet	NIFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN (n=20)	P*
Kadın	24 (63,2)	17 (81,0)	19 (79,2)	6 (60,0)	10 (52,6)	18 (90,0)	0,071
Erkek	14 (36,8)	4 (19,0)	5 (20,8)	4 (40,0)	9 (47,4)	2 (10,0)	

Tablo 9: Lob'un Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

	NIFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN (n=20)	P*
Sağ	25 (65,8)	10 (47,6)	19 (79,2)	6 (60,0)	8 (42,1)	12 (60,0)	0,175
Sol	10 (26,3)	8 (38,1)	4 (16,7)	4 (40,0)	11 (57,9)	6 (30,0)	
İstmus	3 (7,9)	3 (14,3)	1 (4,2)	--	--	2 (10,0)	

4.2 Seçilen Lezyonların Sitolojik Özellikleri

Sitolojik değerlendirme için her hastadan PAP ve Giemsa boyalı yaklaşık 2-15 lam değerlendirilmiş olup vakaların 2010'da yayınlanan TSRBS'ye göre gruplandırılması Tablo 10 ve Grafik 2'de gösterilmiştir. Vakaların 30 tanesi (%22,7) kategori II (benign), 27 tanesi (%20,5) kategori III (AUS), 24 tanesi (%18,2) kategori IV (FN/FNŞ), 22 (16,7) tanesi kategori V (MŞ) ve 29 (%22) tanesi kategori VI (malign) tanısı almıştır. Yapılan değerlendirmede adenomatöz nodül grubundan 17 vaka (%85) benign/nonneoplastik tanısı almıştır. Bu değer sitolojide çoğunlukla FN/FNŞ, MŞ veya malign tanısı alan NIFTP, İFVPTK, PTK ve FK grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

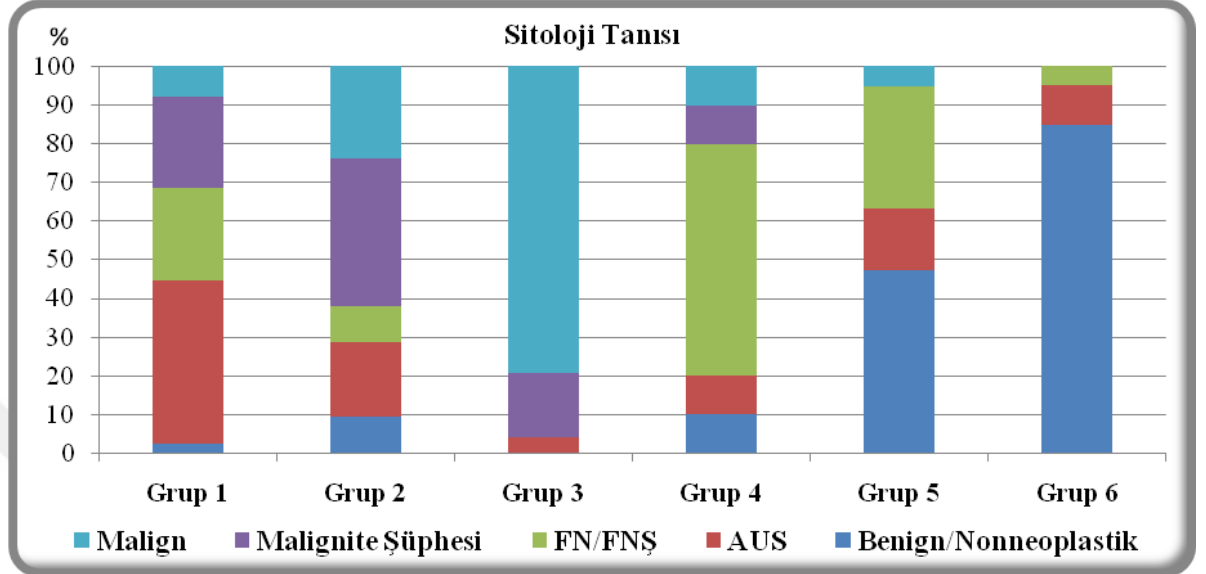
Foliküler adenom grubundan 9 vaka (%47,4) benign/nonneoplastik tanısı almıştır. Bu değer sitolojide çoğunlukla MŞ veya malign tanısı alan İFVPTK ve PTK grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). NIFTP grubunun %42,1'i AUS, %23,7'si FN/FNŞ ve %23,7'si MŞ tanısı alırken Malign tanısı alma oranı %7,9'dur. MŞ veya malign tanısı alma oranı en yüksek olan 2 grup PTK ve İFVPTK'dir.

Tablo 11 ve Grafik 3'te gösterildiği üzere incelenen sitoloji materyalleri genel olarak tanı için yeterli selülariteye sahiptir (%75,7 orta-yüksek selüler). Adenomatöz nodül grubundan 12 vaka (%60) düşük selülariteye sahiptir. Bu orta-yüksek selülarite içeren İFVPTK, PTK ve FK grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Tablo 10: Sitoloji Tanısının Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

	NIFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN(n=20)	P*	Fark
Benign/ NN	1 (2,6)	2(9,5)	--	1 (10)	9 (47,4)	17 (85)		
AUS	16(42,1)	4 (19,0)	1 (4,2)	1 (10)	3 (15,8)	2 (10)		AN ile NIFTP, İFVPTK, PTK, FK
FN/FNŞ	9 (23,7)	2 (9,5)	--	6 (60)	6 (31,6)	1 (5)	0,000	
Malignite Şüphesi	9 (23,7)	8 (38,1)	4 (16,7)	1 (10)	--	--		FA ile İFVPTK, PTK
Malign	3 (7,9)	5 (23,8)	19 (79,2)	1 (10)	1 (5,3)	--		

Grafik 2: Sitoloji Tanısının Gruplar Arası Karşılaştırılması



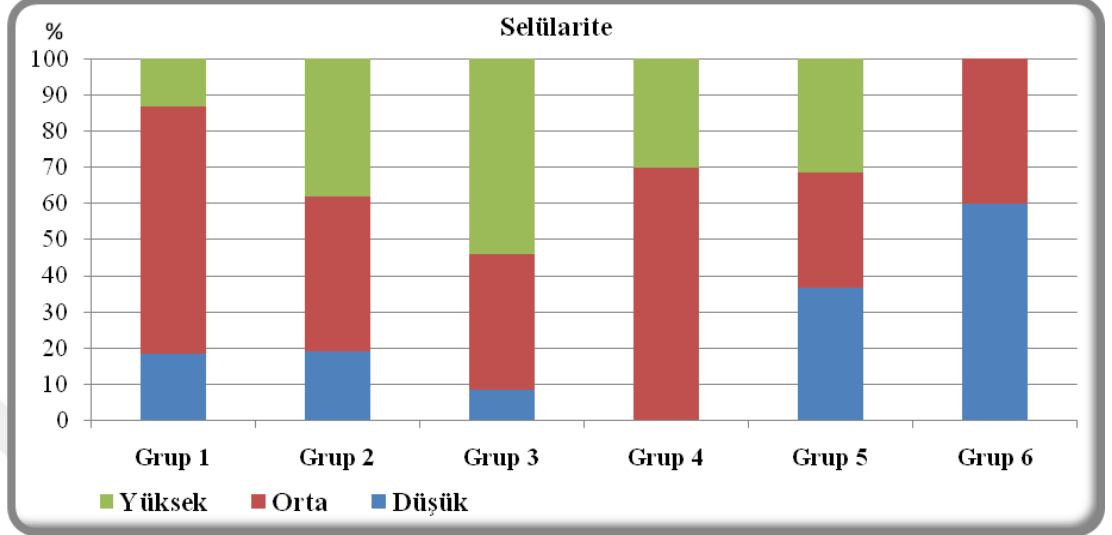
Grup 1: NİFTP, Grup 2: İFVPTK, Grup 3: Papiller Karsinom, Grup 4: Folliküler Karsinom, Grup 5: Folliküler Adenom,

Grup 6: Adenomatöz Nodül

Tablo 11: Selülarite'nin Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

	NİFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN (n=20)	P*	Fark
Düşük	7 (18,4)	4 (19,0)	2(8,3)	--	7 (36,8)	12 (60)		
Orta	26 (68,4)	9 (42,9)	9 (37,5)	7 (70)	6 (31,6)	8 (40)	0,00	AN ile İFVPTK, PTK, FK
Yüksek	5 (13,2)	8 (38,1)	13(54,2)	3 (30)	6 (31,6)	--		

Grafik 3: Selülarite'nin Gruplar Arası Karşılaştırılması



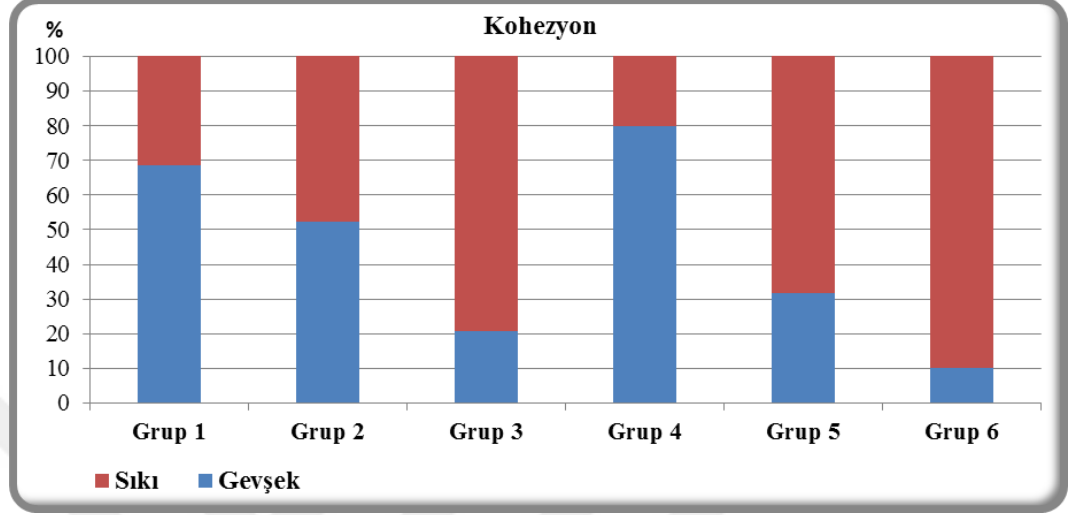
Grup 1: NIFTP, Grup 2: İFVPTK, Grup 3: Papiller Karsinom, Grup 4: Folliküler Karsinom, Grup 5: Folliküler Adenom, Grup 6: Adenomatöz Nodül

Vakalarımızdan NIFTP ve FK grupları yüksek oranda gevşek koheziv gruplar şeklinde düşüş göstermekte olup PTK ve AN sıkı koheziv gruplar olarak izlenmektedir (Tablo 12 ve Grafik 4). Resim 11 gevşek koheziv bir AN vakasını göstermektedir. Bu gruplar arasında kohezyon değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 12: Kohezyon'un Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

Kohezyon	NIFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN(n=20)	P*	Fark
Gevşek	26 (68,4)	11 (52,4)	5 (20,8)	8 (80,0)	6(31,6)	2 (10,0)	0,00	NIFTP ve FK ile PTK ve AN
Sıkı	12 (31,6)	10 (47,6)	19 (79,2)	2 (20,0)	13 (68,4)	18 (90,0)		

Grafik 4: Kohezyon'un Gruplar Arası Karşılaştırılması

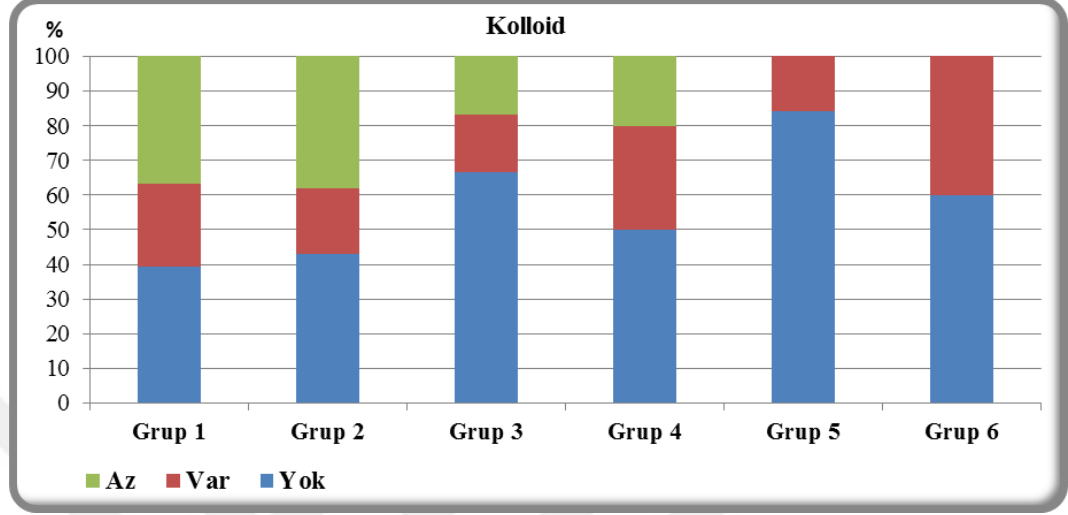


Tablo 13 ve Grafik 5'te izlendiği üzere FA vakalarının %84,2'sinde hiç kolloid görülmezken NIFTP vakalarının % 60,5'inde ve İFVPTK vakalarının %57,1 inde az veya bol miktarda kolloid izlenmiştir. Bu gruplar arasında; kolloid yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0,05$).

Tablo 13: Kolloid'in Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

	NIFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN (n=20)	P*	Fark
Yok	15 (39,5)	9 (42,9)	16 (66,7)	5 (50,0)	16 (84,2)	12 (60,0)	0,004	FA ile NIFTP ve İFVPTK
Var	9 (23,7)	4 (19,0)	4 (16,7)	3 (30,0)	3 (15,8)	8 (40,0)		
Az	14 (36,8)	8 (38,1)	4 (16,7)	2 (20,0)	--	--		

Grafik 5: *Kolloid'in Gruplar Arası Karşılaştırılması*

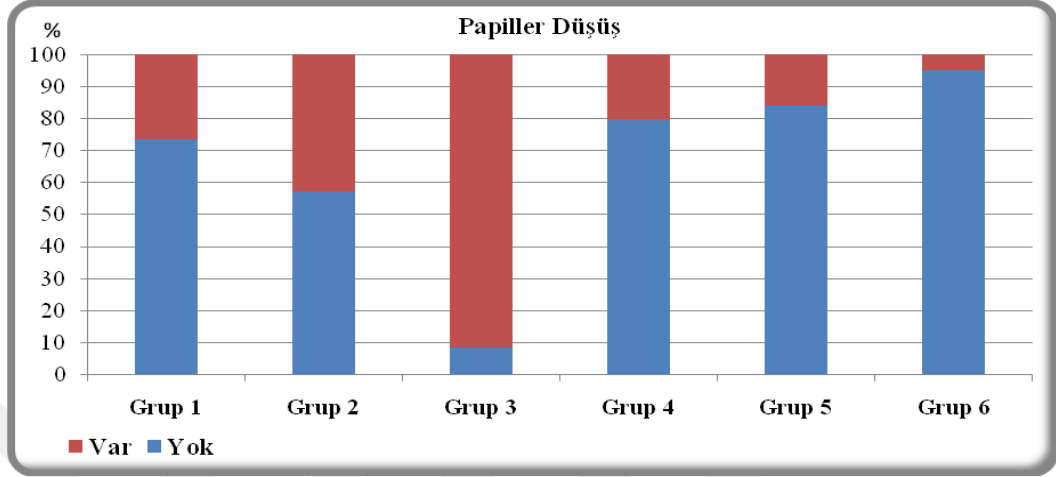


Papiller karsinomda %91,7 vakada papiller düşüş paterni mevcuttur (Tablo 14 ve Grafik 6). Resim 12’de PTK vakasında sitoloji yaymasında papiller fragman gösterilmiştir. Gruplar arasında; papiller düşüş yönünden papiller karsinom grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 14: *Papiller Düşüşün Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]*

	NİFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN (n=20)	P*	Fark
Yok	28 (73,7)	12 (57,1)	2 (8,3)	8 (80,0)	16 (84,2)	19 (95,0)	0,00	PTK ile Diğerleri
Var	10 (26,3)	9 (42,9)	22 (91,7)	2 (20,0)	3 (15,8)	1 (5,0)		

Grafik 6: Papiller Düşüşün Gruplar Arası Karşılaştırılması



Grup 1: NIFTP, Grup 2: İFVPTK, Grup 3: Papiller Karsinom, Grup 4: Folliküler Karsinom, Grup 5: Folliküler Adenom, Grup 6: Adenomatöz Nodül

Çalışma gruplarının üstüste düşüş paternlerine bakıldığında (Tablo 15) tüm gruplarda benzer ve yüksek oranda; üst üste düşüş izlenmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Resim 13’de PTK’da, Resim 14’te FK’da ve Resim 15’te AN’de üstüste düşüş gösterilmiştir. Resim 16’de ise Tek tabakalı düşüş gösteren bir FA vakası gösterilmiştir.

Tablo 15: Üst Üste Düşüşün Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

	NIFTP (n=38)	İFVPK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN (n=20)	P*
Yok	4 (10,5)	2 (9,5)	--	--	3 (15,8)	2 (10,0)	0,442
Var	34 (89,5)	19 (90,5)	24 (100)	10 (100)	16 (84,2)	18 (90,0)	

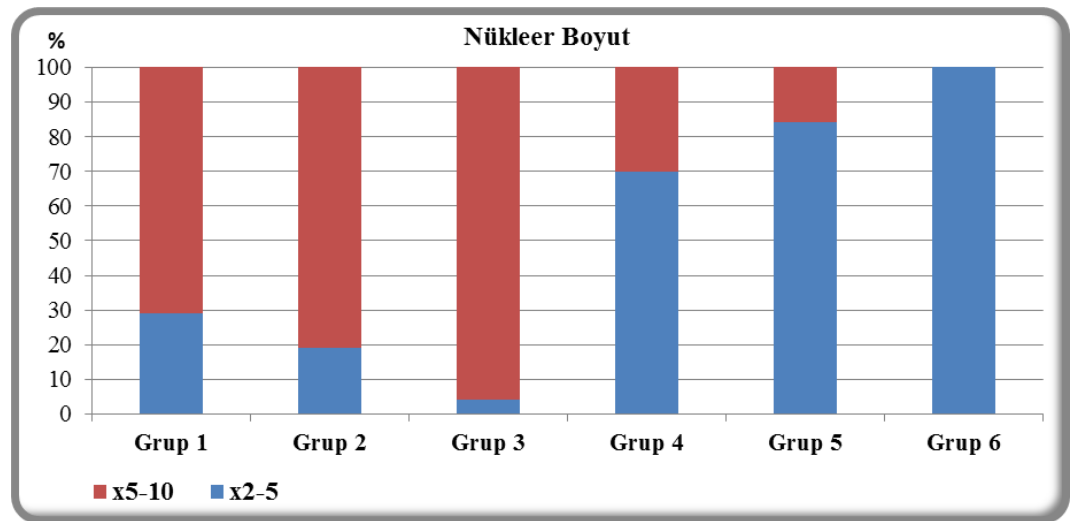
Gruplar arası nükleer boyut değerlendirilmesi Tablo 16 ve Grafik 7’de gösterilmiş olup nükleer irileşme lenfosit boyutuna göre değerlendirilmiştir. Gruplar arasında; nükleer boyut yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0,05$). FA grubunda nükleer boyut %84,2 oranında lenfositte göre 2-

5 kat artmıştır. AN grubunda ise tüm vakalar lenfosit göce 2-5 kat irileşmiştir. Resim 17’de irileşme göstermeyen AN vakalarına bir örnek gösterilmiştir. Bu gruplar ile nükleer irileşmeleri sırası ile %71,1, %81,0 ve %95,8 oranında 5-10 kat olan, NIFTP, İFVPTK ve PTK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur($p<0,005$). Resim 18’da nükleer irileşme gösteren İFVTPK vakası sunulmuştur. FK, FA ve AN gruplarındaki hücrelerin daha küçük boyutta olması dikkate değerdir. PTK ile FK grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiş olup FK vakalarının %70 oranında 2-5 kat irileşme izlenmiştir.

Tablo 16: Nükleer Boyutun Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

	NIFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN (n=20)	P*	Fark
x2-5	11 (28,9)	4 (19,0)	1 (4,2)	7 (70,0)	16 (84,2)	20 (100)	0,00	FA,AN ile NIFTP,İFVPTK, PTK ile FK
x5-10	27 (71,1)	17 (81,0)	23 (95,8)	3 (30,0)	3 (15,8)	--		

Grafik 7: Nükleer Boyutun Gruplar Arası Karşılaştırılması

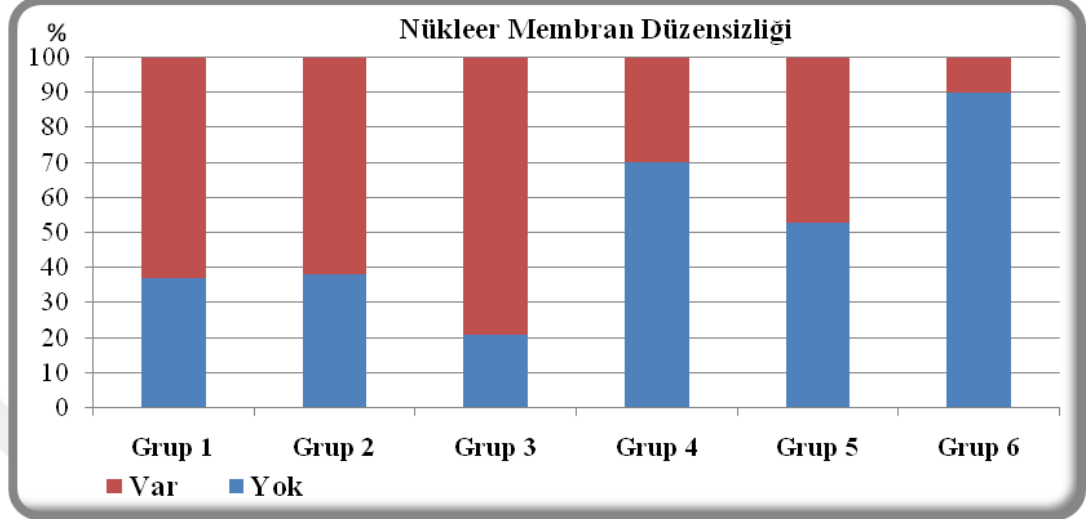


Çalışma grupları değişen derecelerde nükleer membran düzensizliği göstermekte olup PTK'nın FK ve FA grubuna göre daha düzensiz membranlara sahip olduğu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Ayrıca membran düzensizliğinin en az oranda (%10) izlendiği grup olan AN grubu ile NIFTP, İFVPK, PTK ve FA grubu ile arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 17 ve Grafik 8). Nükleer membran düzensizliği gösteren NIFTP vakası Resim 19'da, İFVTPK vakası Resim 18'de, FA vakası Resim 20'de gösterilmiş olup nükleer membran düzensizliği içermeyen AN vakası Resim 15'te gösterilmiştir.

Tablo 17: *Nükleer Membran Düzensizliğinin Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]*

	NIFTP (n=38)	İFVPK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN (n=20)	P*	Fark
Yok	14 (36,8)	8 (38,1)	5 (20,8)	7 (70)	10(52,6)	18 (90)	0,000	PTK ile FK,FA, AN ile NIFTP, İFVPK, PTK, FA
Var	24 (63,2)	13 (61,9)	19 (79,2)	3 (30)	9 (47,4)	2 (10)		

Grafik 8: Nükleer Membran Düzensizliğinin Gruplar Arası Karşılaştırılması



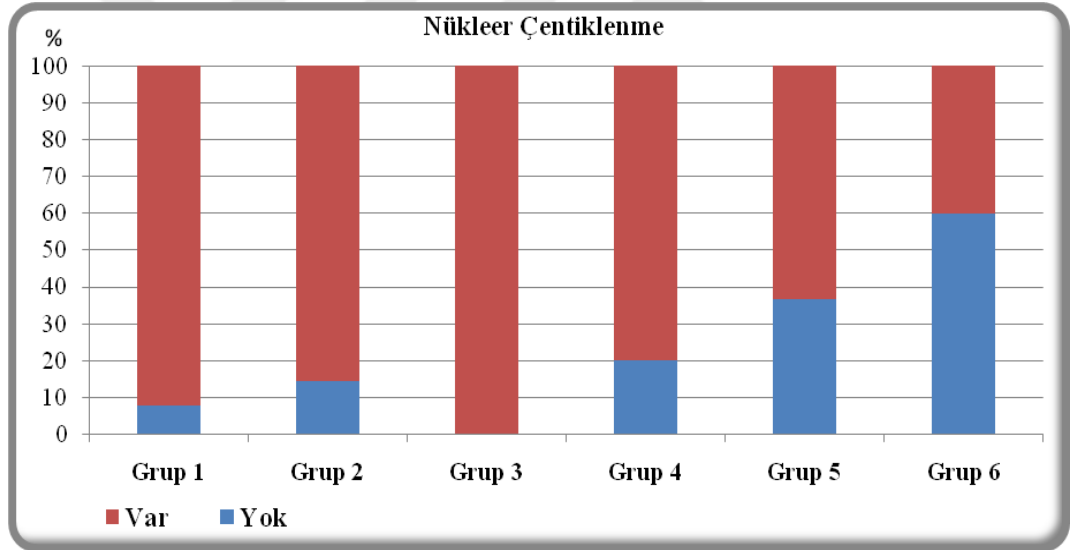
Grup 1: NIFTP, Grup 2: İFVPTK, Grup 3: Papiller Karsinom, Grup 4: Folliküler Karsinom, Grup 5: Folliküler Adenom, Grup 6: Adenomatöz Nodül

Tüm PTK vakalarında nükleer çentiklenme izlenmiş olup PTK grubu ile bu gruba göre daha az nükleer çentiklenme gözlenen FK, FA, AN grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir. NIFTP grubunda FA grubuna göre daha fazla nükleer çentiklenme mevcuttur, bu istatistiksel olarak anlamlıdır. Ayrıca nükleer çentiklenmenin % 40 oranında izlendiği AN grubu ile yüksek oranda nükleer çentiklenme içeren NIFTP, İFVPTK, PTK ve FK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Bulgular Tablo 18 ve Grafik 9'da gösterilmiştir. NIFTP vakasında çentiklenme Resim 19'da, PTK vakasında çentiklenme Resim 13'te ve AN vakasına ait çentiklenme Resim 15'te gösterilmiştir.

Tablo 18: Nükleer Çentiklenmenin Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

	NIFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN (n=20)	P*	Fark
Yok	3 (7,9)	3 (14,3)	--	2 (20)	7 (36,8)	12 (60)	0,000	NIFTP ile FA
Var	35 (92,1)	18 (85,7)	24 (100)	8 (80)	12 (63,2)	8 (40)		PTK ile FK, FA, AN AN ile NIFTP, İFVPTK, PTK ve FK

Grafik 9: Nükleer Çentiklenmenin Gruplar Arası Karşılaştırılması



Grup 1: NIFTP, Grup 2: İFVPTK, Grup 3: Papiller Karsinom, Grup 4: Folliküler Karsinom, Grup 5: Folliküler Adenom, Grup 6: Adenomatöz Nodül

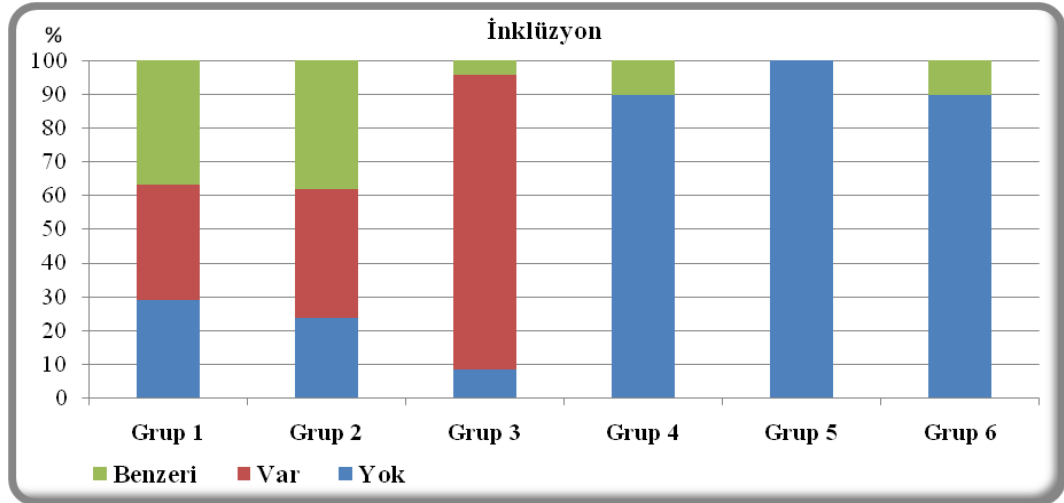
Gruplar İNSİ açısından var/yok ve benzeri şeklinde ayrılmıştır. Sitoplazmanın nükleusa invajinasyonu ile oluşan keskin sınırlı ve sitoplazma renginde olan belirgin pseudoinküzyonlara tam olarak benzemeyen ancak İNSİ açısından şüpheli görünüme sahip olan nükleer yapılar inklüzyon benzeri olarak isimlendirilmiştir. Resim 21’te NIFTP vakasında ve Resim 12’de PTK vakasında İNSİ gösterilmiş olup Resim 22’de hem İNSİ hem de İNSİ benzeri alanlar içeren

bir PTK vakası gösterilmiştir. Gruplar arasında İNSİ varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş olup ($p<0,005$) bu fark, yüksek oranda İNSİ ve inklüzyon benzeri alanlar içeren NIFTP, İFVPTK, PTK grupları ile inklüzyon veya inklüzyon benzeri alanlar içermeyen FK, FA, AN grupları arasındadır (Tablo 19 ve Grafik 10).

Tablo 19: İNSİ'nin Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

	NIFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN (n=20)	P*	Fark
Yok	11 (28,9)	5 (23,8)	2 (8,3)	9 (90,0)	19 (100)	18 (90,0)		
Var	13 (34,2)	8 (38,1)	21 (87,5)	--	--	--	0,000	
Benzeri	14 (36,8)	8 (38,1)	1 (4,2)	1 (10,0)	--	2 (10,0)		NIFTP, İFVPTK, PTK ile FK, FA, AN

Grafik 10: İNSİ'nin Gruplar Arası Karşılaştırılması



Grup 1: NIFTP, Grup 2: İFVPTK, Grup 3: Papiller Karsinom, Grup 4: Folliküler Karsinom, Grup 5: Folliküler Adenom, Grup 6: Adenomatöz Nodül

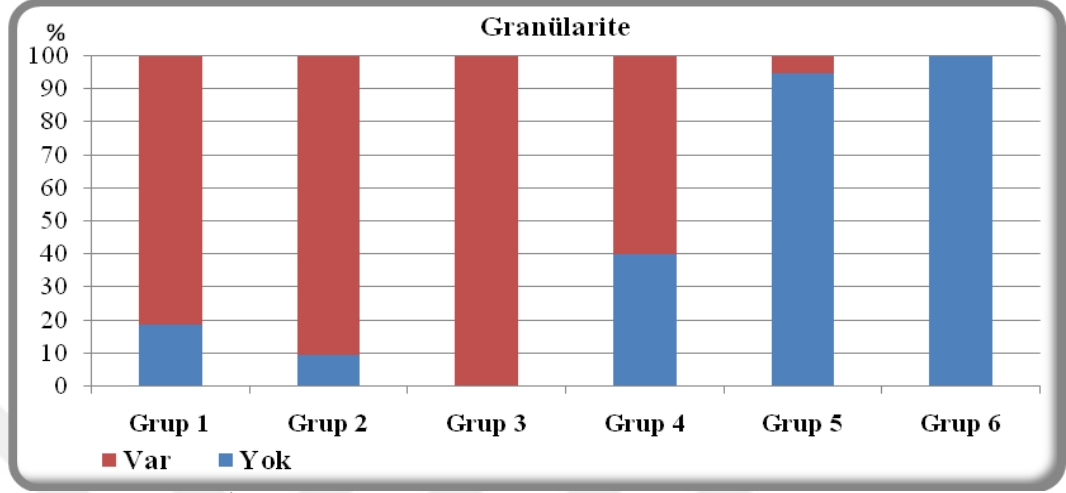
Vakaların granülarite yönünden karşılaştırılmaları Tablo 20 ve Grafik 11'de gösterilmiştir. Hiçbir AN vakasında granüler görünüm izlenmemişken diğer

tüm gruplarda değişen derecelerde granüler görünüm izlenmiş olup PTK grubunda granüler görünüm tüm vakalarda mevcuttur. Bir NIFTP vakasına ait granülarite Resim 19’da, İFVTPK’a ait granülarite Resim 23’te, PTK vakasına ait granülarite Resim 12’de, FK vakasına ait granülarite Resim 24’te, FA vakasına ait granülarite Resim 20’de ve AN vakasına ait granülarite Resim 25’de gösterilmiştir. Granülarite değerlendirildiğinde homojen nükleuslara sahip olan ve granülarite içermeyen AN ve FA grupları ile granülaritenin yüksek oranlarda izlendiği NIFTP, İFVPTK, PTK, FK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). NIFTP ile PK grupları arasında ve FK ile İFVPTK ve PK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 20: Granülarite’nin Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

	NIFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN (n=20)	P*	Fark
Yok	7 (18,4)	2 (9,5)	--	4 (40)	18 (94,7)	20 (100)		NIFTP ile PTK
Var	31 (81,6)	19 (90,5)	24 (100)	6 (60)	1 (5,3)	--	0,000	FK ile İFVPTK, PK AN ve FA ile NIFTP, İFVPTK, PTK, FK

Grafik 11: Granülarite 'nin Gruplar Arası Karşılaştırılması



Grup 1: NIFTP, Grup 2: İFVPTK, Grup 3: Papiller Karsinom, Grup 4: Folliküler Karsinom, Grup 5: Folliküler Adenom, Grup 6: Adenomatöz Nodül

Genel olarak nükleol izlenmemiş olup gruplar arasında nükleol belirginliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo 20).

Tablo 21: Nükleol Belirginliği 'nin Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

	NIFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN (n=20)	P*
Yok	34 (89,5)	20 (95,2)	24 (100)	9 (90,0)	18 (94,7)	18 (90,0)	
Var	3 (7,9)	--	--	--	1 (5,3)	2 (10,0)	0,669
Az/Seyrek	1 (2,6)	1 (4,8)	--	1 (10,0)	--	--	

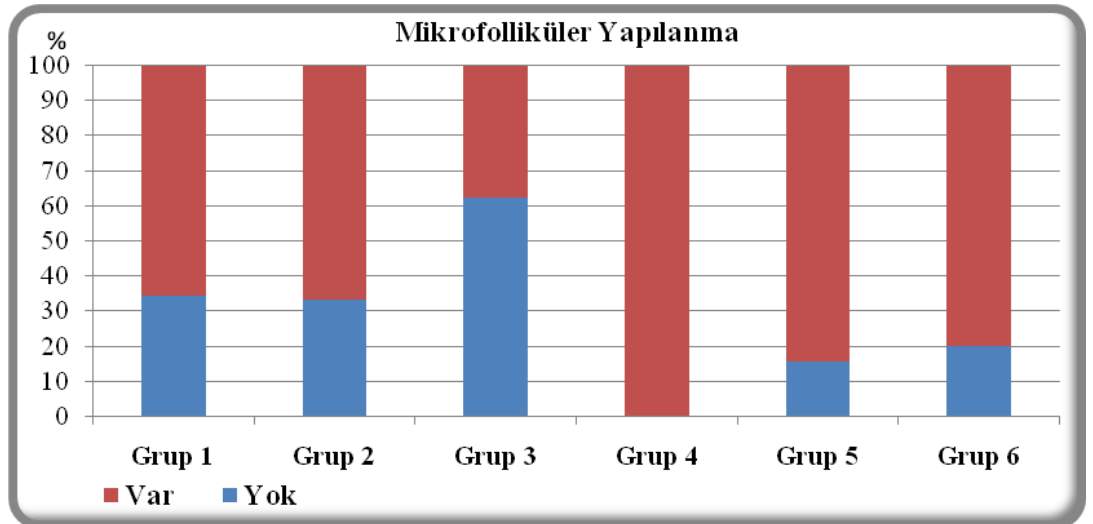
Tüm vaka gruplarının düşüş paternleri toplu olarak Resim 26'da sunulmuştur. Tüm vakaların %82,6'sı belirgin veya seyrek mikrofolliküler patern içermekte olup bu, folliküler neoplazi tanısı vermek için önemli bir özelliktir. Resim 21'de NIFTP vakasında mikrofolliküler patern, Resim 27'de PTK vakasında mikrofolliküler patern, Resim 27 ve Resim 28'de FK vakalarında

mikrofolliküler yapılanma, Resim 29 ve Resim 20’de mikrofollikül paterni içeren iki adet FA vakası gösterilmiştir. Tüm FK vakalarında izlenen mikrofolliküler patern ile bu paternin daha az oranda izlendiği NIFTP, İFVPK, PK ve AN arasında anlamlı fark izlenmiştir. Ayrıca en az mikrofolliküler paternin izlendiği PTK grubu ile NIFTP, FK, FA ve AN grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). (Tablo 22 ve Grafik 12)

Tablo 22: Mikrofolliküler Yapılanma’nın Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

	NIFTP (n=38)	İFVPK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN (n=20)	P*	Fark
Yok	13 (34,2)	7 (33,3)	15 (62,5)	--	3 (15,8)	4 (20)	0,002	PTK ile NIFTP, FK, FA ve AN
Var	25 (65,8)	14 (66,7)	9 (37,5)	10 (100)	16 (84,2)	16 (80)		FK ile NIFTP, İFVPK, PK ve AN

Grafik 12: Mikrofolliküler Yapılanma’nın Gruplar Arası Karşılaştırılması



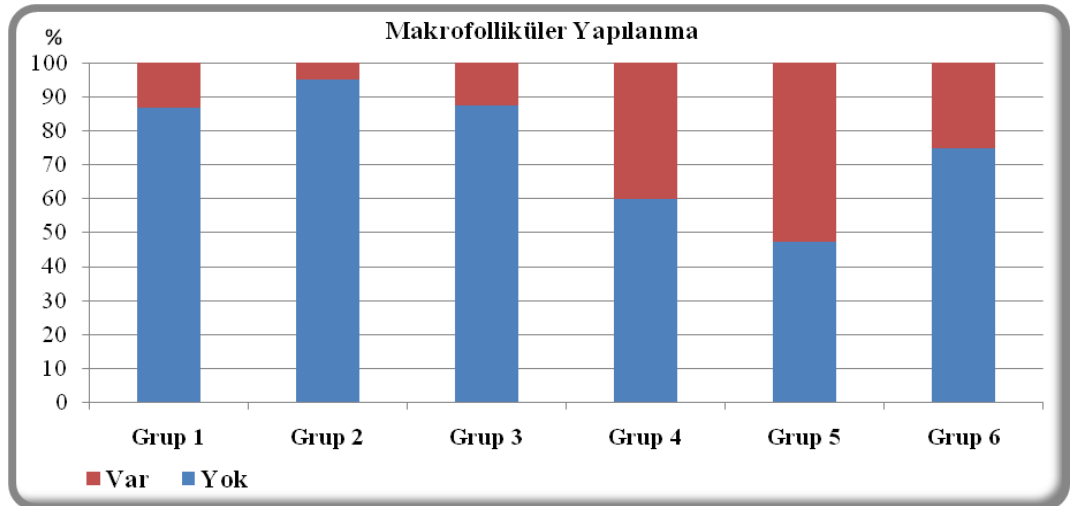
Grup 1: NIFTP, Grup 2: İFVPTK, Grup 3: Papiller Karsinom, Grup 4: Folliküler Karsinom, Grup 5: Folliküler Adenom, Grup 6: Adenomatöz Nodül

Tüm vakaların makrofolliküler yapılanma oranları ve bunların karşılaştırılmaları Tablo 23 ve Grafik 13'te gösterilmiştir. FA grubunda %52,6 oranında makrofolliküler yapılanma izlenmiştir. NIFTP, İFVPTK ve PTK gruplarında ise sırasıyla %86,8, %95,2 ve %87,5 oranında makrofolliküler yapılanmanın olmadığı görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Tablo 23: Makrofolliküler Yapılanmanın Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

	NIFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN (n=20)	P*	Fark
Yok	33 (86,8)	20 (95,2)	21 (87,5)	6 (60)	9 (47,4)	15 (75)	0,002	FA ile NIFTP, İFVPTK, PTK
Var	5 (13,2)	1 (4,8)	3 (12,5)	4 (40)	10 (52,6)	5 (25)		

Grafik 13: Makrofolliküler Yapılanmanın Gruplar Arası Karşılaştırılması



Grup 1: NIFTP, Grup 2: İFVPTK, Grup 3: Papiller Karsinom, Grup 4: Folliküler Karsinom, Grup 5: Folliküler Adenom, Grup 6: Adenomatöz Nodül

Gruplar arasında; dev hücre, lenfosit, Hürthle hücreleri ve makrofajyönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Bulgular Tablo 24, Tablo 25, Tablo 26, Tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 24: Dev Hücrenin Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

	NIFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN (n=20)	P*
Yok	31 (81,6)	14 (66,7)	16(66,7)	7 (70,0)	14 (73,7)	18 (90,0)	0,401
Var	7 (18,4)	7 (33,3)	8 (33,3)	3 (30,0)	5 (26,3)	2 (10,0)	

Tablo 25: Lenfosit’in Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

	NIFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN (n=20)	P*
Yok	34 (89,5)	19 (90,5)	20 (83,3)	10 (100,0)	18 (94,7)	19 (95,0)	0,626
Var	4 (10,5)	2 (9,5)	4 (16,7)	--	1 (5,3)	1 (5,0)	

Tablo 26: Hürthle Hücresinin Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

	NIFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN (n=20)	P*
Yok	36 (94,7)	18 (85,7)	23 (95,8)	9 (90,0)	16 (84,2)	16 (80,0)	0,433
Var	2 (5,3)	3 (14,3)	1 (4,2)	1 (10,0)	3 (15,8)	4 (20,0)	

Tablo 27: *Makrofaj'ın Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]*

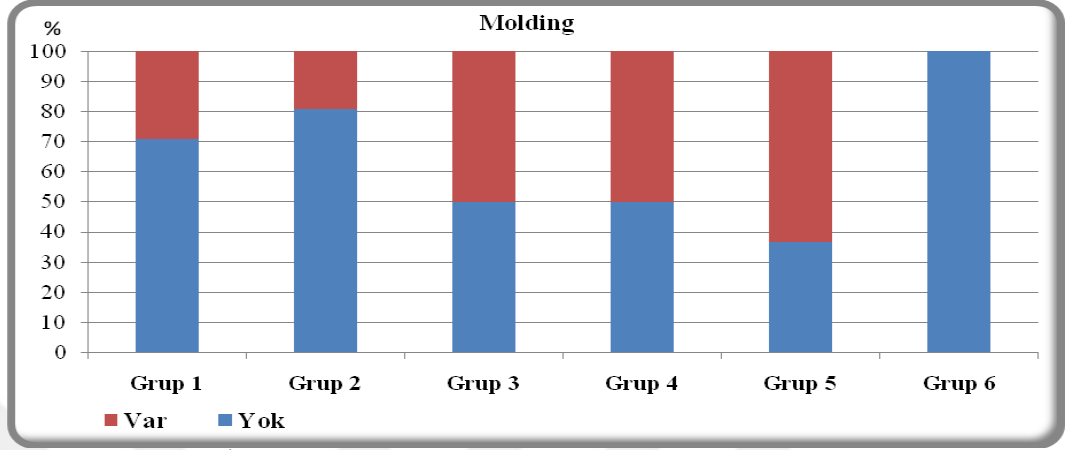
	NIFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN (n=20)	P*
Yok	26 (68,4)	15 (71,4)	15 (62,5)	8 (80,0)	14 (73,7)	13 (65,0)	0,920
Var	12 (31,6)	6 (28,6)	9 (37,5)	2 (20,0)	5 (26,3)	7 (35,0)	

Gruplar arasında; molding değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). AN grubunda hiç molding izlenmemiştir, bu bulgu diğer gruplar ile anlamlı olarak farklıdır. Molding'in %19 oranında izlendiği İFVPTK ile %50 oranında izlendiği PTK arasında ve FA %63,2 oranında molding gösteren ile NIFTP ve İFVPTK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur (Tablo 28 ve Grafik 14). Resim 21'teki NIFTP vakasında ve Resim 18'de İFVPTK vakasında molding gösterilmiştir.

Tablo 28: *Molding'in Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]*

	NIFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN (n=20)	P*	Fark
Yok	27 (71,1)	17 (81)	12 (50)	5 (50)	7 (36,8)	20 (100)	0,00	İFVPTK ile PTK
Var	11 (28,9)	4 (19)	12 (50)	5 (50)	12 (63,2)	--		FA ile NIFTP, İFVPTK AN ile Diğerleri

Grafik 14: Molding'in Gruplar Arası Karşılaştırılması



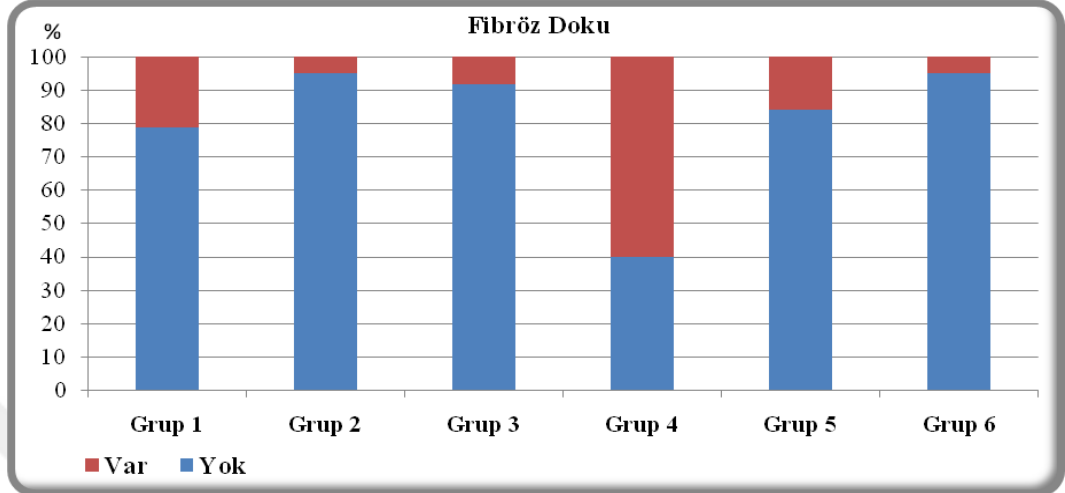
Grup 1: NIFTP, Grup 2: İFVPTK, Grup 3: Papiller Karsinom, Grup 4: Folliküler Karsinom, Grup 5: Folliküler Adenom, Grup 6: Adenomatöz Nodül

Tablo 29 ve Grafik 15'te gruplar fibröz doku yönünden karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). FK grubunda %60 oranı ile diğer gruplara göre daha fazla fibröz doku izlenmiştir (Resim 30). FK vakalarının çoğunda izlenen fibröz doku varlığının sebebi lezyonun kalın fibröz kapsül içermesi veya intratümöral fibrozis göstermesi olabilir (Resim 31 ve Resim 32).

Tablo 29: Fibröz Dokunun Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

	NIFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN(n=2 0)	P*	Fark
Yok	30 (78,9)	20 (95,2)	22 (91,7)	4 (40)	16 (84,2)	19 (95)	0,001	FK ile Diğerleri
Var	8 (21,1)	1 (4,8)	2 (8,3)	6 (60)	3 (15,8)	1 (5)		

Grafik 15: Fibröz Dokunun Gruplar Arası Karşılaştırılması



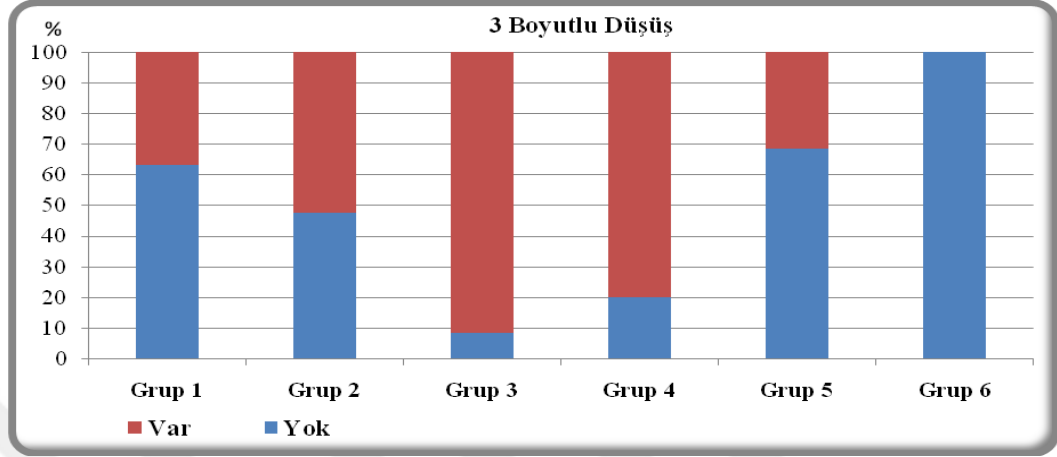
Grup 1: NIFTP, Grup 2: İFVPTK, Grup 3: Papiller Karsinom, Grup 4: Folliküler Karsinom, Grup 5: Folliküler Adenom, Grup 6: Adenomatöz Nodül

Gruplar 3 boyutlu düşüş yönünden incelendiğinde (Tablo 30 ve Grafik 16) üç boyutlu düşüşün hiçbir vakada izlenmediği AN grubu ile 3 boyutlu düşüşün sırası ile %52,4, %91,7 ve %80,0 oranında izlendiği İFVPTK, PTK ve FK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca yüksek oranda (%91,7) 3 boyutlu düşüş izlenen PTK grubu ile sırası ile %36,8, %53,6 ve %0 oranında 3 boyutlu düşüş gösteren NIFTP, FA ve AN grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 30: Üç Boyutlu Düşüşün Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

	NIFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN (n=20)	P*	Fark
Yok	24 (63,2)	10 (47,6)	2 (8,3)	2 (20)	13 (68,4)	20 (100)	0,000	AN ile İFVPTK, PTK, FK
Var	14 (36,8)	11 (52,4)	22 (91,7)	8 (80)	6 (31,6)	--		PTK ile NIFTP, FA, AN

Grafik 16: 3 Boyutlu Düşüşün Gruplar Arası Karşılaştırılması



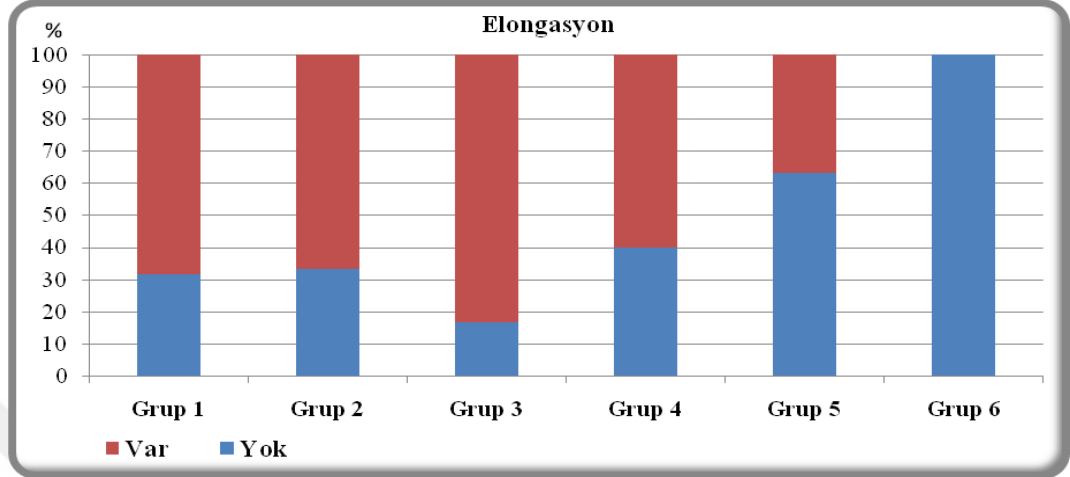
Grup 1: NIFTP, Grup 2: İFVPTK, Grup 3: Papiller Karsinom, Grup 4: Folliküler Karsinom, Grup 5: Folliküler Adenom, Grup 6: Adenomatöz Nodül

Grupların elongasyon yönünden incelenmesi Tablo 31 ve Grafik 17’de gösterilmiştir. Elongasyon FA ve AN gruplarında daha az izlenmiş olup FA ile NIFTP ve PTK arasında, ayrıca AN ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). NIFTP vakasında elongasyon Resim 19’da ve İFVTPK vakasında elongasyon Resim 33’te gösterilmiştir.

Tablo 31: Elongasyon’un Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

	NIFTP (n=38)	İFVPK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN (n=20)	P*	Fark
Yok	12 (31,6)	7 (33,3)	4 (16,7)	4 (40)	12 (63,2)	20 (100)	0,000	FA ile NIFTP ve PTK
Var	26 (68,4)	14 (66,7)	20 (83,3)	6 (60)	7 (36,8)	--		AN ile Diğerleri

Grafik 17: Elongasyon'un Gruplar Arası Karşılaştırılması



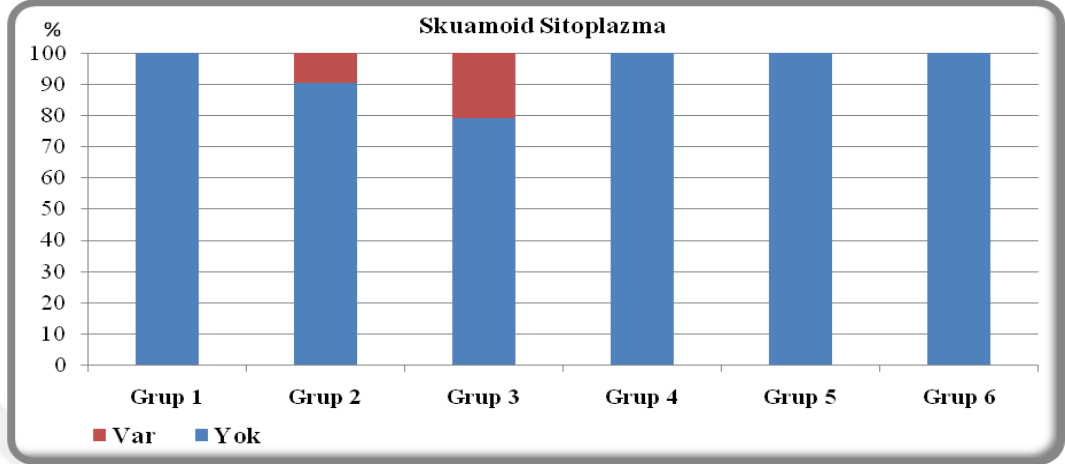
Grup 1: NIFTP, Grup 2: İFVPTK, Grup 3: Papiller Karsinom, Grup 4: Folliküler Karsinom, Grup 5: Folliküler Adenom, Grup 6: Adenomatöz Nodül

İncelenen gruplar arasında; skuamoid sitoplazma yönünden PTK grubunda %20,8 oranında skuamoid sitoplazma görülürken bu bulgu diğer gruplarda neredeyse hiç izlenmemiştir (Tablo 32, Grafik 18). Bu bulgu PTK grubu ile NIFTP, FK, FA ve AN grupları arasında istatistiksel olarak farklıdır ($p < 0,05$).

Tablo 32: Skuamoid Sitoplazmanın Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

	NIFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN(n=20)	P*	Fark
Yo	38 (100)	19 (90,5)	19 (79,2)	10 (100)	19 (100)	20 (100)	0,004	PTK ile
Var	--	2 (9,5)	5 (20,8)	--	--	--		NIFTP, FK, FA, AN

Grafik 18: Skuamoid Sitoplazma'nın Gruplar Arası Karşılaştırılması



Grup 1: NIFTP, Grup 2: İFVPTK, Grup 3: Papiller Karsinom, Grup 4: Folliküler Karsinom, Grup 5: Folliküler Adenom, Grup 6: Adenomatöz Nodül

Gruplar arasında periferik palizatlanma/çerçeve hat yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 33). Bir PTK vakasındaki periferik palizatlanma Resim 34'te gösterilmiştir.

Tablo 33: Periferik Palizatlanma/Çerçeve Hattın Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

	NIFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN(n=20)	P*
Yok	36 (94,7)	18 (85,7)	19 (79,2)	9 (90,0)	19 (100)	20 (100)	0,079
Var	2 (5,3)	3 (14,3)	5 (20,8)	1 (10,0)	--	--	

Gruplar arasında; anizonükleoz yönünden yapılan karşılaştırmada genelde monoton hücrelerden oluşan NIFTP, İFVPTK ve PTK grubu ile anizonükleoz sergileyen FK, FA ve AN grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 34 ve Grafik 19). Anizonükleoz gösteren

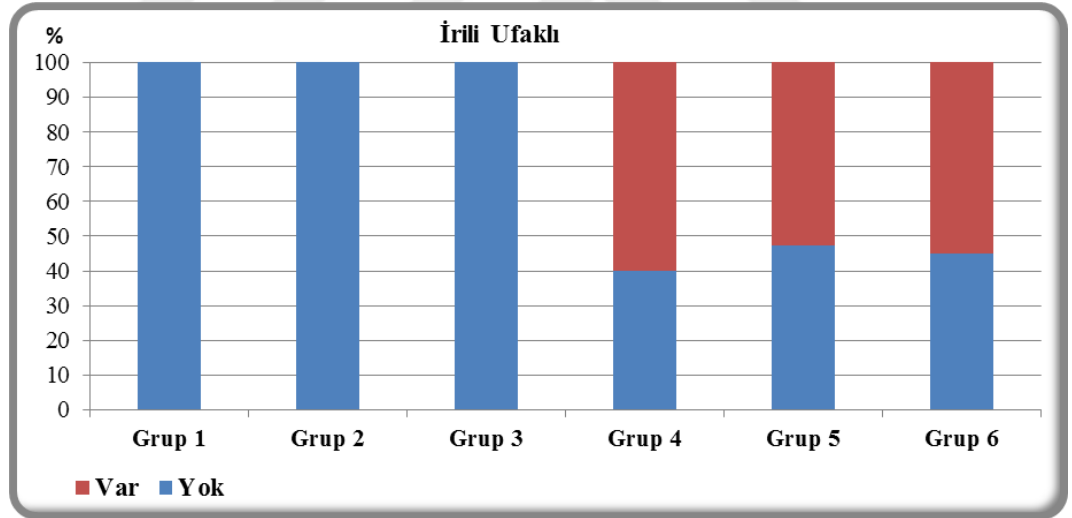
NIFTP vakası Resim 35’da, FK vakaları Resim 14’te ve Resim 28’te ve FA vakası Resim 20’de gösterilmiştir.

Vakaların tüm sitolojik özellikleri Tablo 35’te verilmiştir.

Tablo 34: Anizonükleoz’un Gruplar Arası Karşılaştırılması [n (%)]

	NIFTP (n=38)	İFVPTK (n=21)	PTK (n=24)	FK (n=10)	FA (n=19)	AN(n=20)	P*	Fark
Yok	38 (100)	21 (100)	24 (100)	4 (40,0)	9 (47,4)	9 (45,0)	0,000	NIFTP, İFVPTK, PTK ile FK, FA, AN
Var	--	--	--	6 (60,0)	10 (52,6)	11 (55,0)		

Grafik 19: Anizonükleoz’un Gruplar Arası Karşılaştırılması



Grup 1: NIFTP, Grup 2: İFVPTK, Grup 3: Papiller Karsinom, Grup 4: Folliküler Karsinom, Grup 5: Folliküler Adenom, Grup 6: Adenomatöz Nodül, Anl: Anizonükleoz

Tablo 35: Tüm Sitomorfolojik Veriler

		NIFTP	İFVTPK	PTK	FK	FA	AN
	Düşük	x	x	x	--	xx	xxx
Selülarite	Orta	xxx	xx	xx	xxx	xx	Xx
	Yüksek	x	xx	xxx	xx	xx	--
Kohezyon	Sıkı	xxx	xxx	x	xxxx	xx	X
	Gevşek	xx	xx	xxxx	x	xxx	Xxxx
Kolloid	Yok	xx	xx	xxx	xxx	xxxx	xxx
	Var	x	x	x	xx	x	Xx
	Az	xx	xx	x	x	--	--
Papiller düşüş	Yok	xxx	xxx	x	xxxx	xxxx	xxxx
	Var	xx	xx	xxxx	x	x	X
Üst üste düşüş	Yok	x	x	--	--	x	X
	Var	xxxx	xxxx	xxxxx	xxxxx	xxxx	xxxx
Nükleer boyut	x2-5	xx	x	x	xxx	xxxx	xxxxx
	x5-10	xxx	xxxx	xxxx	xx	x	--
Nükleer membran düzensizliği	Yok	xx	xx	x	xxx	xxx	xxxx
	Var	xxx	xxx	xxxx	xx	xxx	X
Nükleer çentiklenme	Yok	x	x	--	x	xx	xxx
	Var	xxxx	xxxx	xxxxx	xxxx	xxx	Xx
İnklüzyon	Yok	xx	x	x	xxxx	xxxxx	xxxx
	Var	xx	xx	xxxx	--	--	--
Granülarite	Benzeri	xx	xx	x	x	--	x
	Yok	x	x	--	xx	xxxx	xxxxx
	Var	xxxx	xxxx	xxxxx	xxx	x	--
Nükleol belirginliği	Yok	xxxx	xxxx	xxxxx	xxxx	xxxx	xxxx
	Var	x	--	--	--	x	X
Mikrofolliküler yapılanma	Az/Seyrek	x	x	--	x	--	--
	Yok	xx	xx	xxx	--	x	X
	Var	xxx	xxx	xx	xxxxx	xxxx	Xxxx

Makrofolliküler yapılanma	Yok	xxxx	xxxx	xxxx	xxx	xx	xxxx
	Var	x	x	x	xx	xxx	X
Dev hücre	Yok	xxxx	xxx	xxx	xx	xxx	xxxx
	Var	x	xx	xx	xx	xx	X
Lenfosit	Yok	xxxx	xxxx	xxxx	xxxxx	xxxx	xxxx
	Var	x	x	x	--	x	X
Hürthle hücresi	Yok	xxxx	xxxx	xxxx	xxxx	xxxx	xxxx
	Var	x	x	x	x	x	X
Makrofaj	Yok	xxx	xxx	xxx	xxxx	xxx	xxx
	Var	xx	xx	xx	x	xx	Xx
Molding	Yok	xxx	xxxx	xxx	xxx	xx	xxxxx
	Var	xx	x	xxx	xxx	xxx	--
Fibröz doku	Yok	xxxx	xxxx	xxxx	xx	xxxx	xxxx
	Var	x	x	x	xxx	x	X
3 boyutlu düşüş	Yok	xxx	xxx	x	x	xxx	xxxxx
	Var	xx	xxx	xxxx	xxxx	xx	--
Elongasyon	Yok	xx	xx	x	xx	xxx	xxxxx
	Var	xxx	xxx	xxxx	xxx	xx	--
Skumoid sitoplazma	Yok	xxxxx	xxxx	xxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx
	Var	--	x	x	--	--	--
Periferik palizatlanma	Yok	xxxx	xxxx	xxxx	xxxx	xxxxx	Xxxxx
	Var	x	x	x	x	--	--
Anizonükleoz	Yok	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xx	xx	Xx
	Var	--	--	--	xxx	xxx	Xxx

--:%0,
x:%1-%24,
xx:%25-%49,
xxx:%50-%74,
xxxx:%75-%99,
xxxxx:%100.

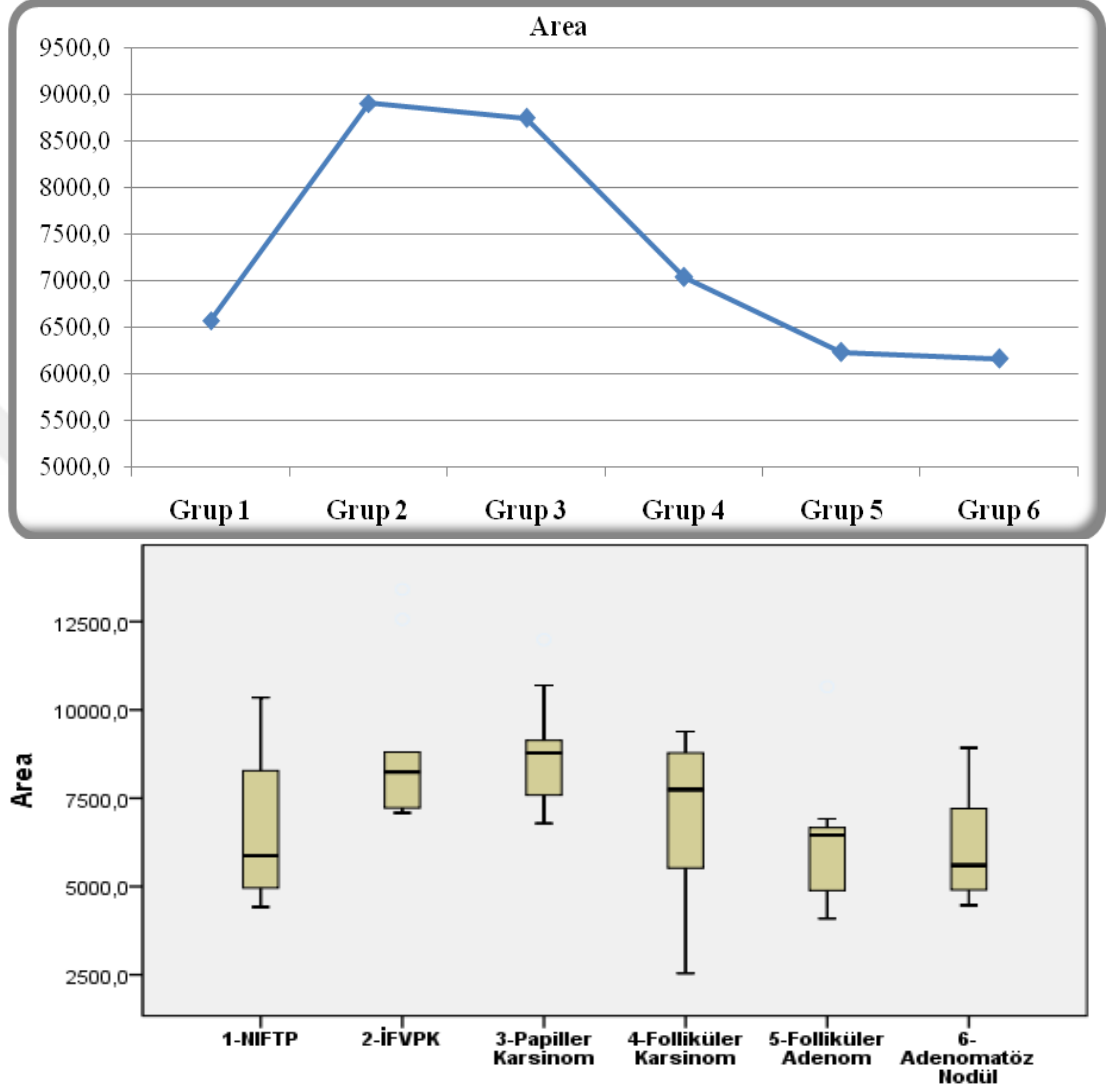
4.3 Morfometrik Bulgular

On adet NIFTP, 10 adet İFVPK, 10 adet klasik PTK, 10 adet FA, 10 adet FK ve 10 adet adenomatöz nodüle ait sitoloji yaymalarına yapılan morfometrik analizde gruplar arasında; Area (alan) yönünden İFVPK ile FA arasında, ayrıca AN ile İFVTPK ve PK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). İFVPK ve PK'da diğer gruplara göre daha büyük alana sahip hücreler mevcuttur (Tablo 36 ve Grafik 20).

Tablo 36: *Area'nın Gruplar Arası Karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SS)*

	NIFTP (n=10)	İFVPK (n=10)	PTK (n=10)	FK (n=10)	FA (n=10)	AN (n=10)	P*	Fark
Area	6.571,6 $\pm$ 2.060,7	8.903,8 $\pm$ 2.245,0	8.748,5 $\pm$ 1.633,1	7.040,9 $\pm$ 2.158,1	6.230,1 $\pm$ 1.862,0	6.163,7 $\pm$ 1.596,5	0,003	İFVPK ile FA AN ile İFVPK, PTK

Grafik 20: Area'nın Gruplar Arası Karşılaştırılması



Grup 1: NİFTP, Grup 2: İFVPK, Grup 3: Papiller Karsinom, Grup 4: Foliküler Karsinom, Grup 5: Foliküler Adenom, Grup 6: Adenomatöz Nodül

Gruplar arasında; Homogeneity yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$). İFVPK ve PTK da daha heterojen görünüm mevcut olup İFVPK ile FA arasında, ayrıca PTK ile FA ve AN grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur (Tablo 37 ve Grafik 21).

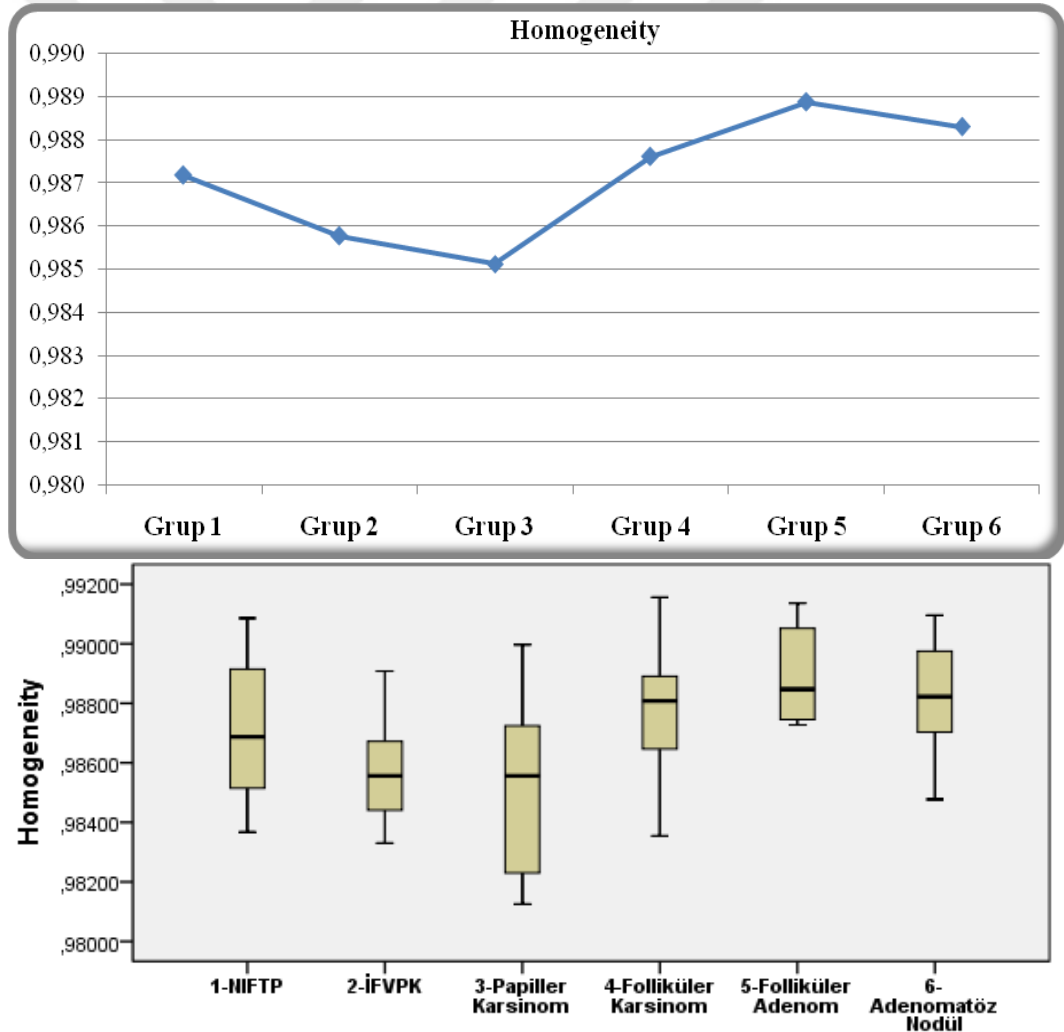
Gruplar arasında; Border Smoothness (sınır düzensizliği) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiş olup belirgin sınır düzensizliği

gösteren PTK grubu ile en az sınır düzensizliği içeren FK ve FA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,005$) (Tablo 38 ve Grafik 22).

Tablo 37: Homogeneity'in Gruplar Arası Karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SS)

	NİFTP (n=10)	İFVPK (n=10)	PTK (n=10)	FK (n=10)	FA (n=10)	AN (n=10)	P*	Fark
Homogeneity	0,9871 $\pm$ 0,0025	0,9857 $\pm$ 0,0017	0,98512 $\pm$ 0,00280	0,9876 $\pm$ 0,0023	0,9888 $\pm$ 0,0014	0,9883 $\pm$ 0,0018	0,002	İFVPK ile FA PTK ile FA ve AN

Grafik 21: Homogeneity'in Gruplar Arası Karşılaştırılması

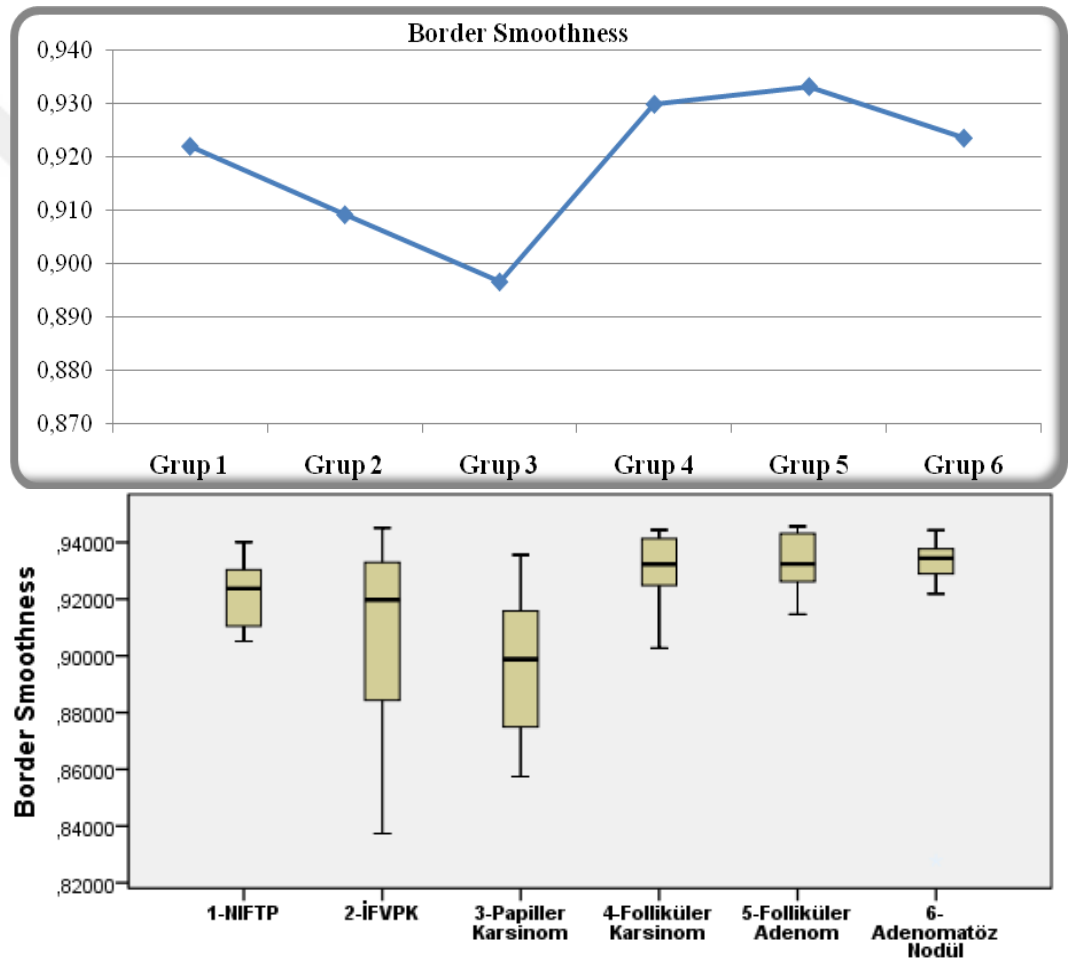


Grup 1: NİFTP, Grup 2: İFVPK, Grup 3: Papiller Karsinom, Grup 4: Foliküler Karsinom, Grup 5: Foliküler Adenom, Grup 6: Adenomatöz Nodül

Tablo 38: *Border Smoothness'in Gruplar Arası Karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SS)*

	NIFTP (n=10)	İFVPK (n=10)	PTK (n=10)	FK (n=10)	FA (n=10)	AN (n=10)	P*	Fark
Border Smoothness	0,92204 $\pm$ 0,01227	0,90922 $\pm$ 0,03289	0,89663 $\pm$ 0,02475	0,92993 $\pm$ 0,01498	0,93325 $\pm$ 0,01052	0,92358 $\pm$ 0,03418	0,01	PTK ile FK, FA

Grafik 22: *Border Smoothness'in Gruplar Arası Karşılaştırılması*



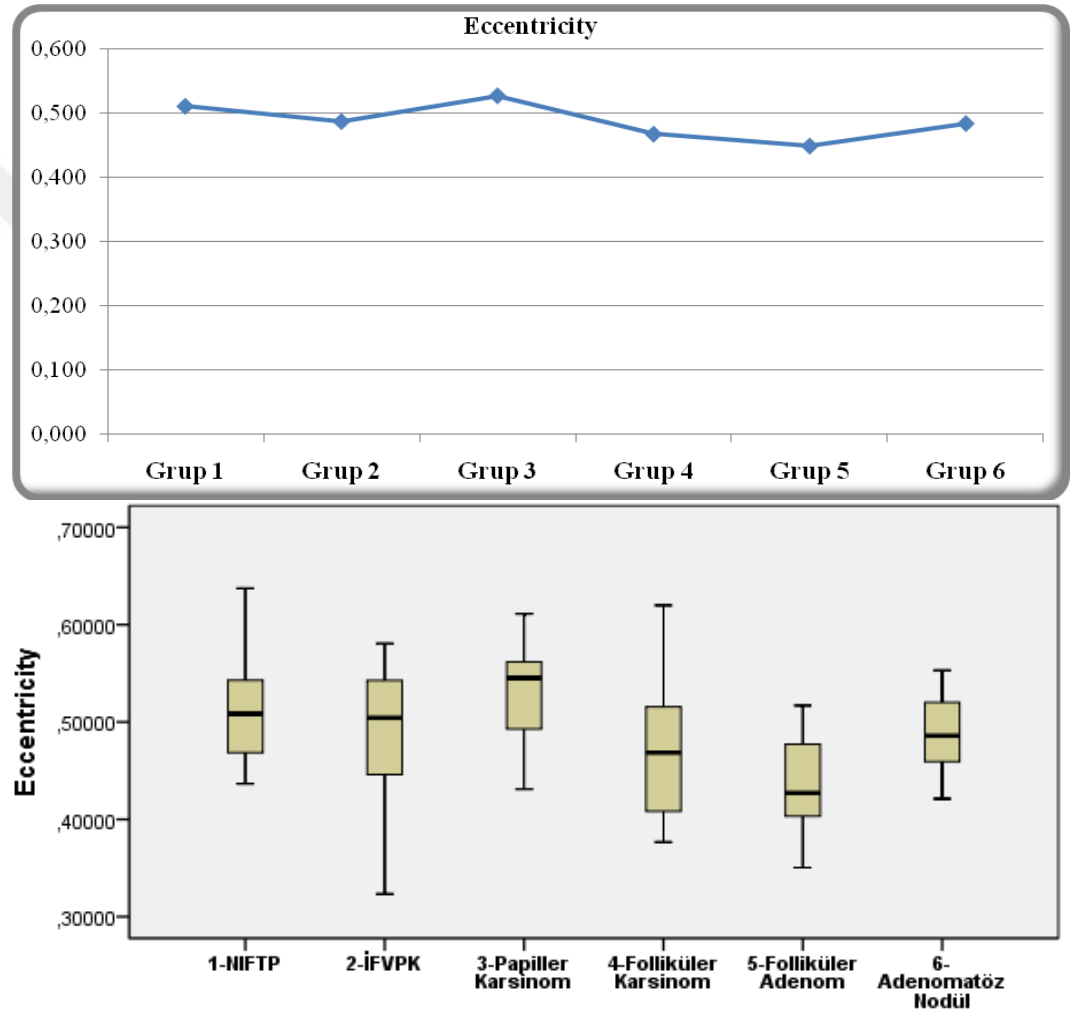
Grup 1: NIFTP, Grup 2: İFVPK, Grup 3: Papiller Karsinom, Grup 4: Foliküler Karsinom, Grup 5: Foliküler Adenom, Grup 6: Adenomatöz Nodül

Gruplar arasında; Eccentricity (oval-elips) yönünden karşılaştırma Tablo 39 ve Grafik 23'te gösterilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 39: *Eccentricity'in Gruplar Arası Karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SS)*

	NIFTP (n=10)	İFVPK (n=10)	PTK (n=10)	FK (n=10)	FA (n=10)	AN (n=10)	P*
Eccentricity	0,51141 $\pm$ 0,05968	0,48767 $\pm$ 0,08297	0,52783 $\pm$ 0,05664	0,46791 $\pm$ 0,07478	0,44940 $\pm$ 0,08410	0,48453 $\pm$ 0,04531	0,148

Grafik 23: *Eccentricity'in Gruplar Arası Karşılaştırılması*



Grup 1: NIFTP, Grup 2: İFVPK, Grup 3: Papiller Karsinom, Grup 4: Foliküler Karsinom, Grup 5: Foliküler Adenom, Grup 6: Adenomatöz Nodül

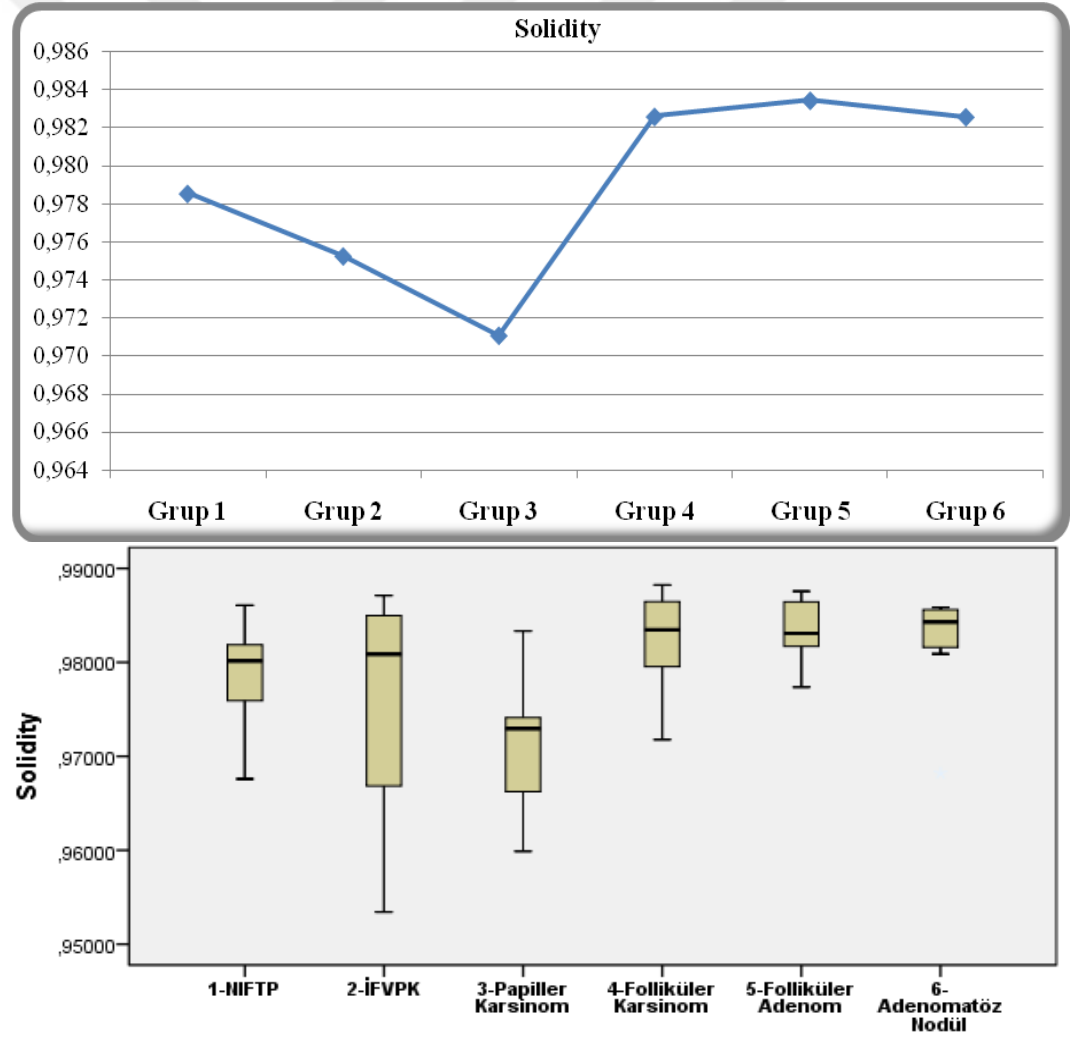
Gruplar arasında Solidity (konveksite) değerleri yönünden inceleme Tablo 40 ve Grafik 24'te gösterilmiş olup en az konveks olan yani en çok girinti çıkıntıya sahip olan PTK grubu ile en az girinti çıkıntıya sahip olan FK, FA ve

AN grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 40: *Solidity'in Gruplar Arası Karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SS)*

	NIFTP (n=10)	İFVPK (n=10)	PTK (n=10)	FK (n=10)	FA (n=10)	AN (n=10)	P*	Fark
Solidity	0,97854 $\pm$ 0,00512	0,97525 $\pm$ 0,01232	0,97107 $\pm$ 0,00716	0,98259 $\pm$ 0,00501	0,98344 $\pm$ 0,00305	0,98257 $\pm$ 0,00533	0,001	PTK İle FK, FA, AN

Grafik 24: *Solidity'in Gruplar Arası Karşılaştırılması*



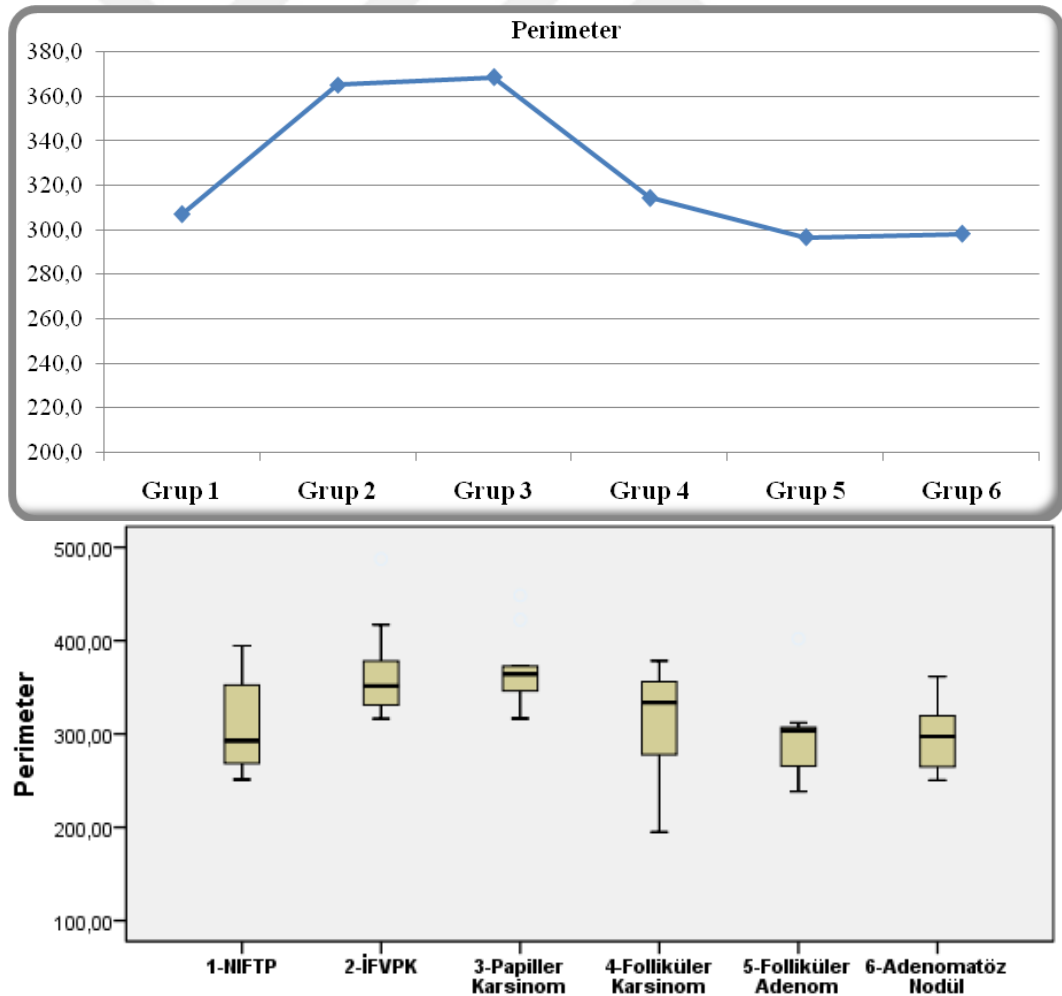
Grup 1: NIFTP, Grup 2: İFVPK, Grup 3: Papiller Karsinom, Grup 4: Foliküler Karsinom, Grup 5: Foliküler Adenom, Grup 6: Adenomatöz Nodül

Gruplar arasında; Perimeter (hücrenin çevresi) yönünden alınan değerine benzer şekilde çevreleri de daha fazla olan İFVPK ve PTK gruplarında nükleus çevreleri daha az olan FA ve AN grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 41 ve Grafik 25).

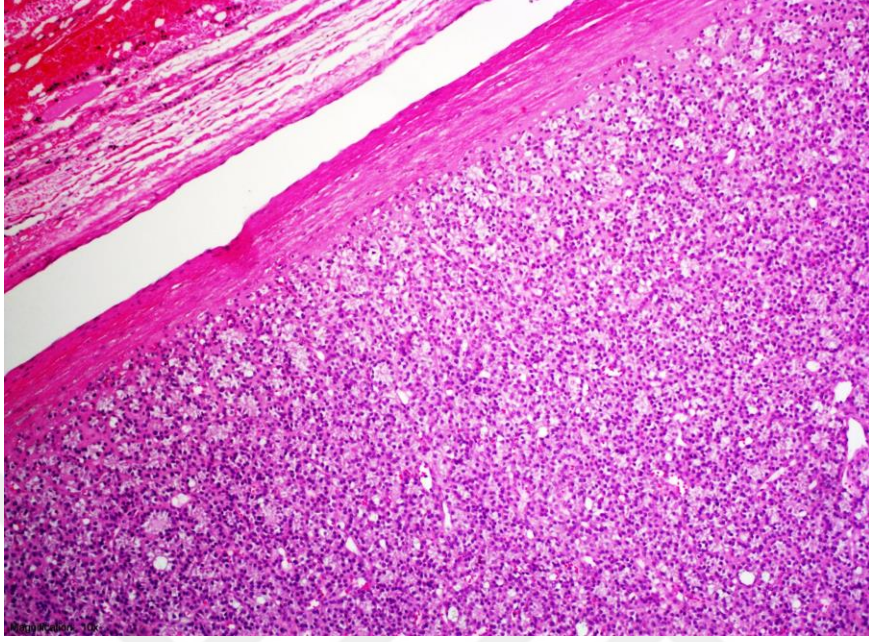
Tablo 41: Perimeter'in Gruplar Arası Karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SS)

	NIFTP (n=10)	İFVPK (n=10)	PTK (n=10)	FK (n=10)	FA (n=10)	AN (n=10)	P*	Fark
Perimeter	307,02 $\pm$ 48,95	365,25 $\pm$ 52,24	368,73 $\pm$ 39,89	314,43 $\pm$ 55,01	296,62 $\pm$ 45,00	298,17 $\pm$ 38,01	0,001	İFVTPK ve PTK ile FA ve AN

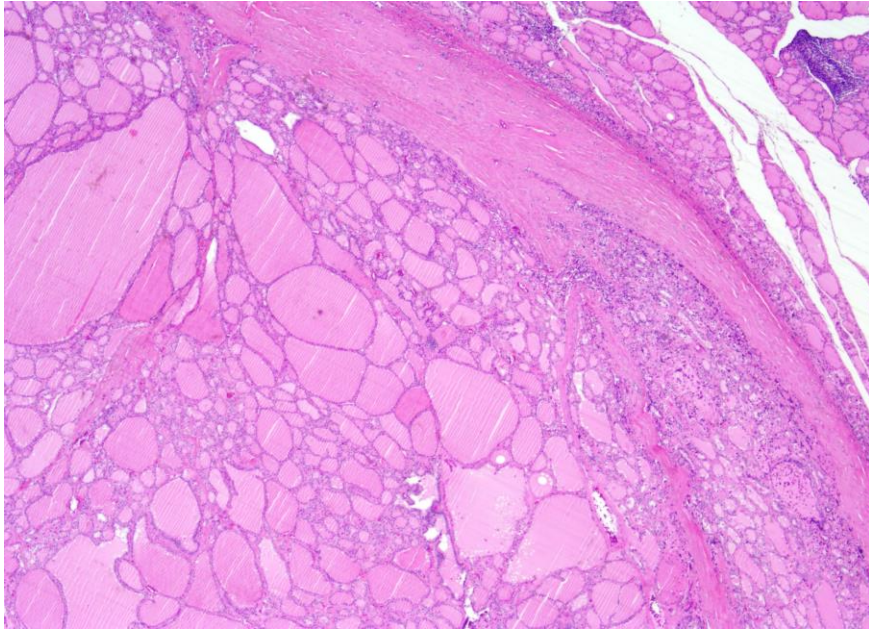
Grafik 25: Perimeter'in Gruplar Arası Karşılaştırılması



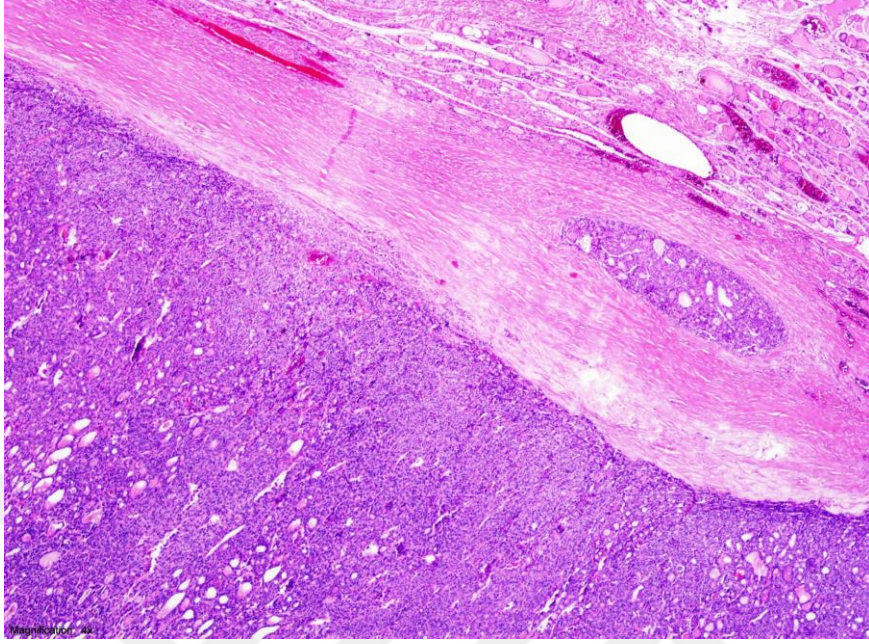
Grup 1: NIFTP, Grup 2: İFVPTK, Grup 3: Papiller Karsinom, Grup 4: Foliküler Karsinom, Grup 5: Foliküler Adenom, Grup 6: Adenomatöz Nodül



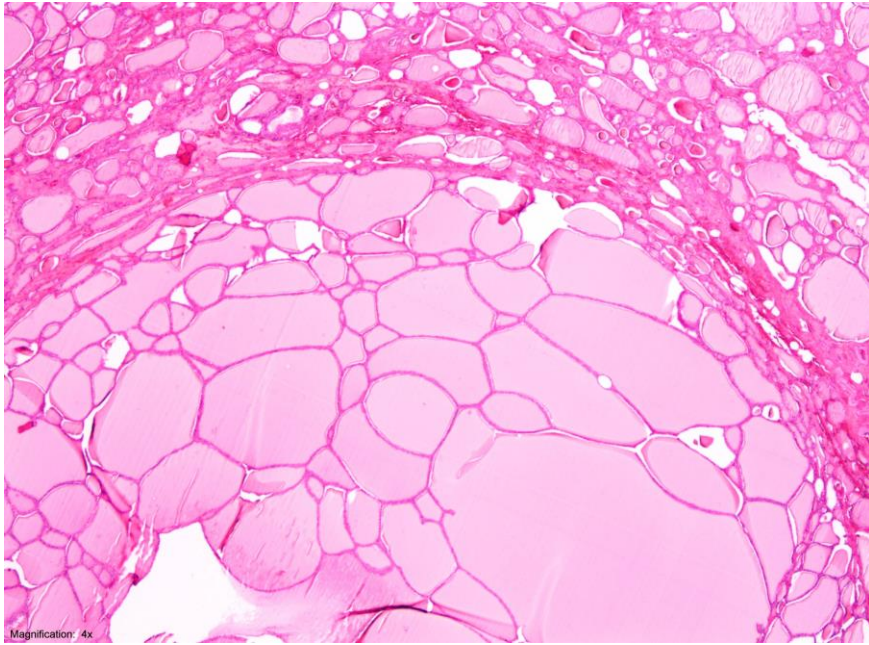
Resim 1: İnce bir fibröz kapsül ile çevrili selüler FA (H&Ex100).



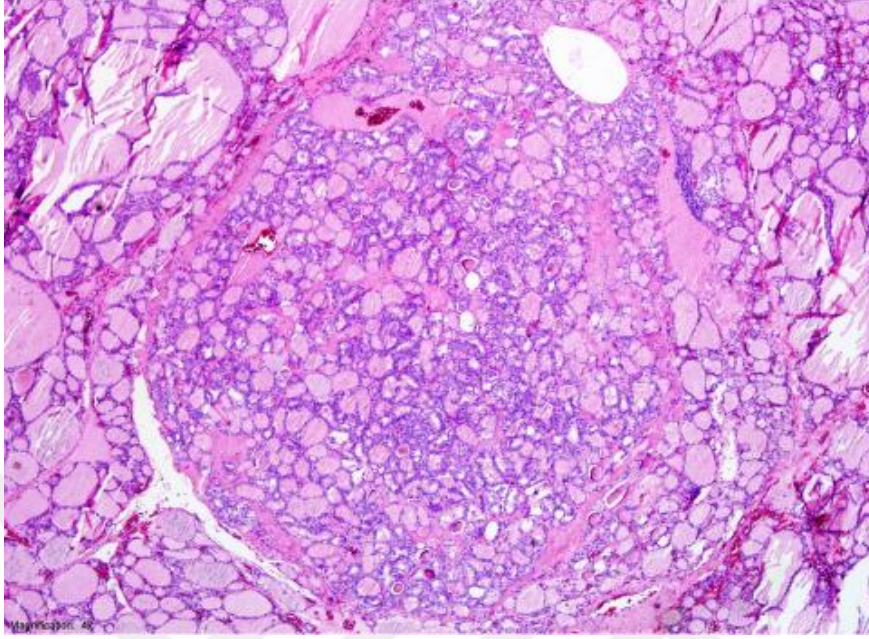
Resim 2: Makro ve mikrofolliküllerden oluşan, kapsül invazyonu gösteren FK (H&Ex40)



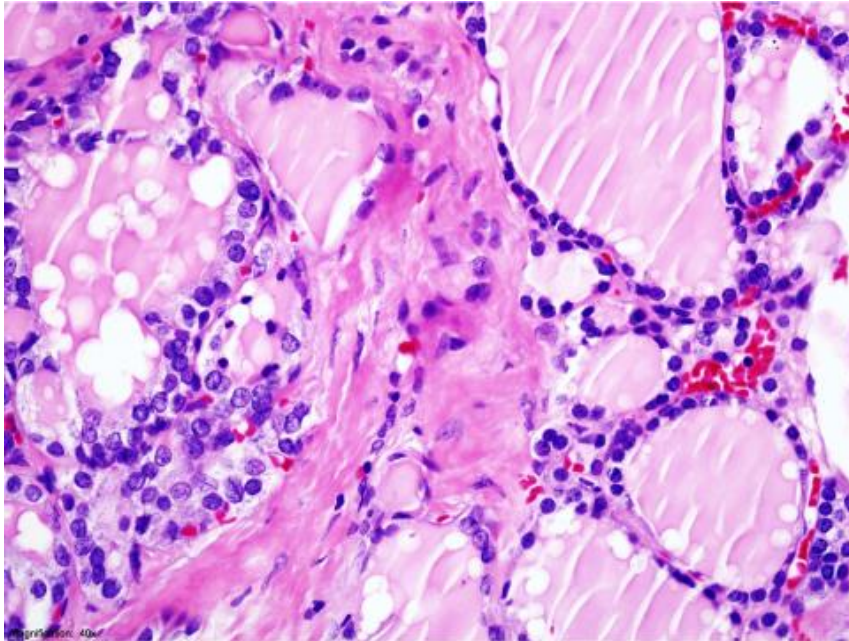
Resim 3: Kalın kapsül içeren bir FK vakasında kapsül içinde tümöral hücreler (H&Ex40).



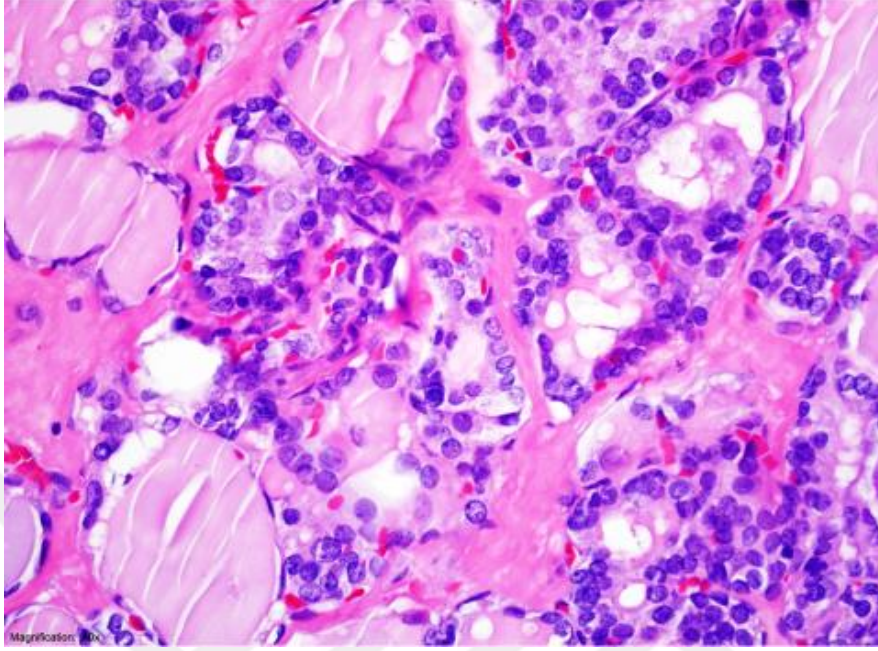
Resim 4: Kapsül içermeyen, basıklaşmış follikül epitel hücreleri ve kolloidden zengin büyük nodüllerden oluşan AN (H&EX40).



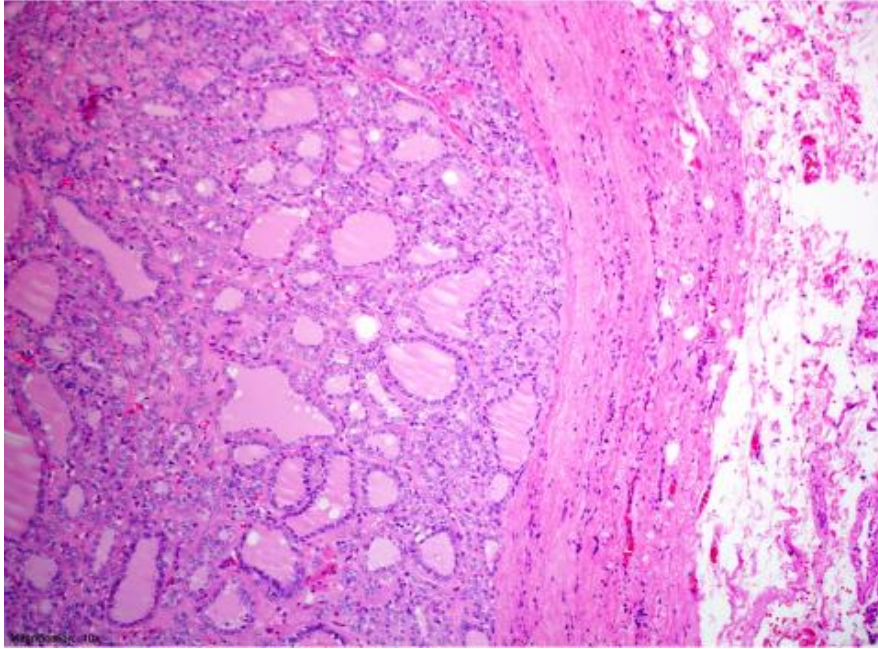
Resim 5: Çevre tiroid parankiminden iyi bir sınırla ayrı yer yer ince fibröz kapsül içeren NIFTP (H&Ex40).



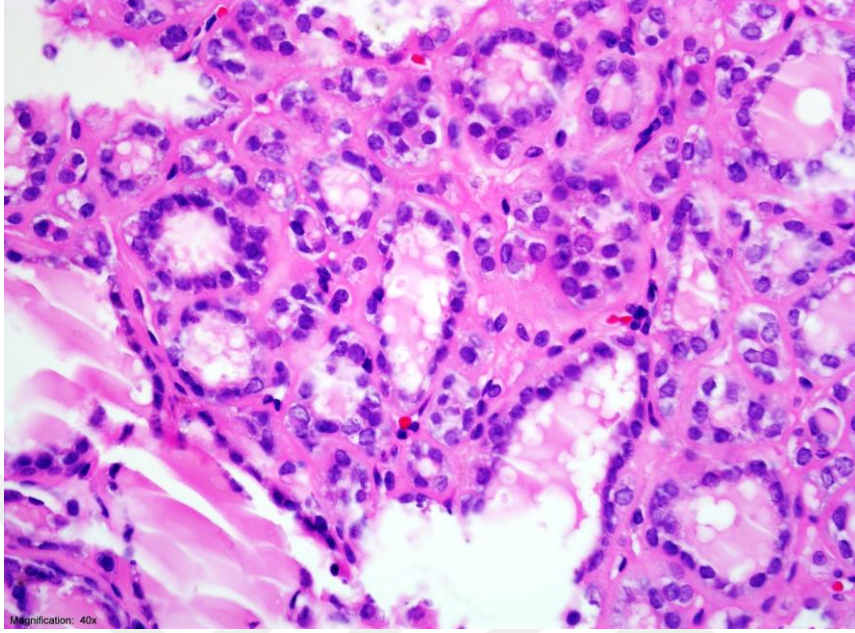
Resim 6: NIFTP. Çevre tiroid parankimine göre irileşmiş, üstüste düşüş gösteren ve nükleer çentiklenme içeren hücreler (H&Ex400).



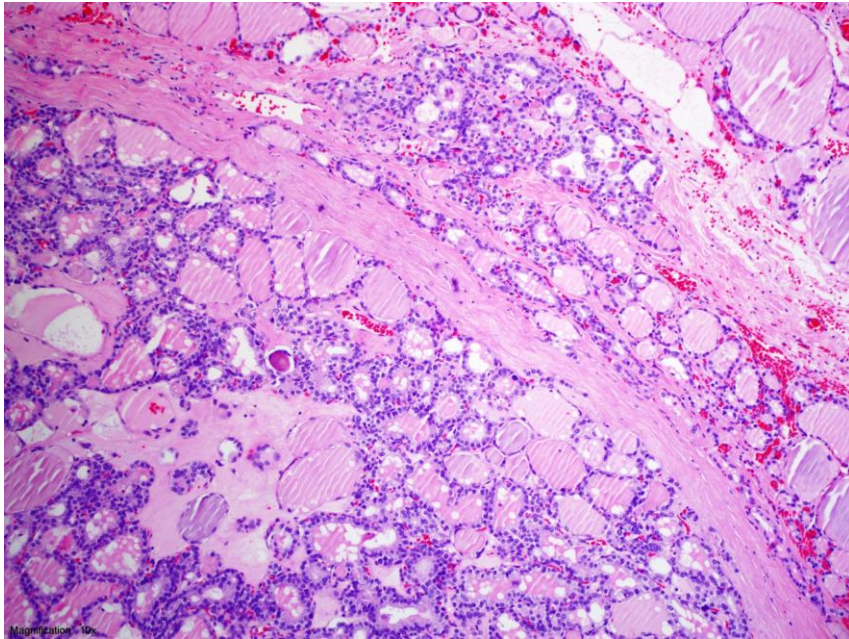
Resim 7: Düzensiz şekilli, iri ve üstüste nükleuslu follikül hücreleri ile karakterli düzensiz şekilli folliküllerden oluşan NIFTP (H&Ex400).



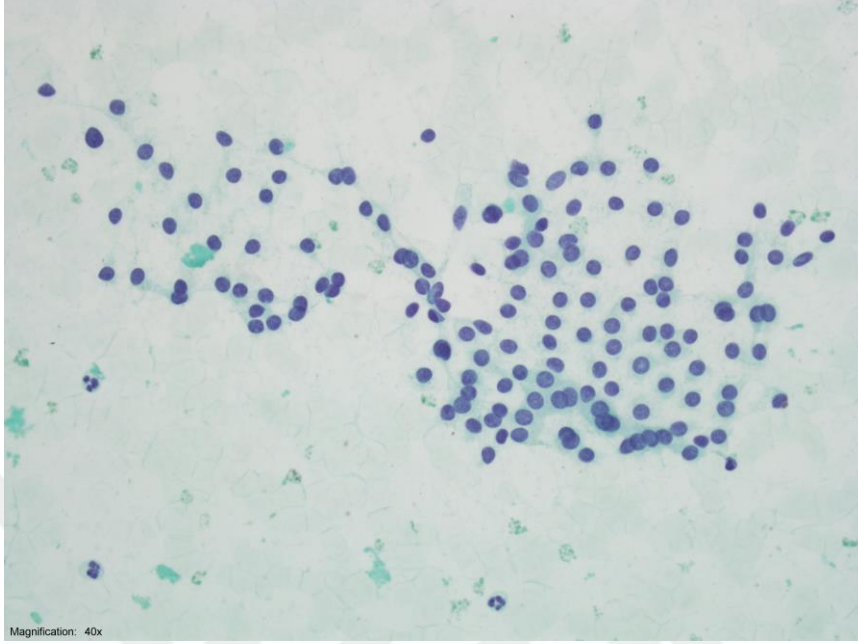
Resim 8: Fibroz kapsülle çevrili küçük ve orta büyüklükte folliküllerden oluşan NIFTP. Kapsül altında yaygın şeffaflaşma mevcuttur (H&Ex100).



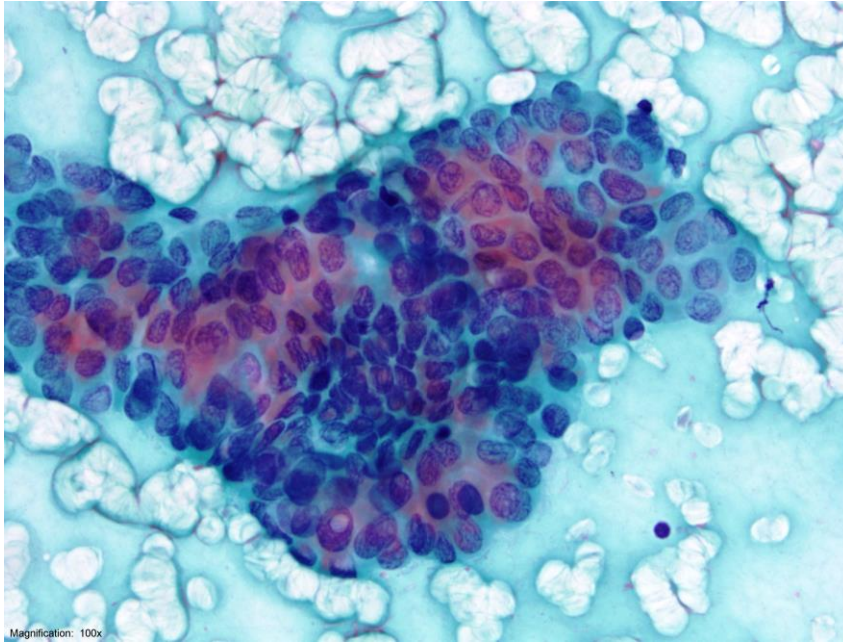
Resim 9: Üst üste düşüş gösteren, düzensiz şekilli, nükleer kontürleri bozuk ancak yaygın şeffaflanma göstermeyen follikül epitel hücrelerinden oluşan NIFTP (H&Ex400).



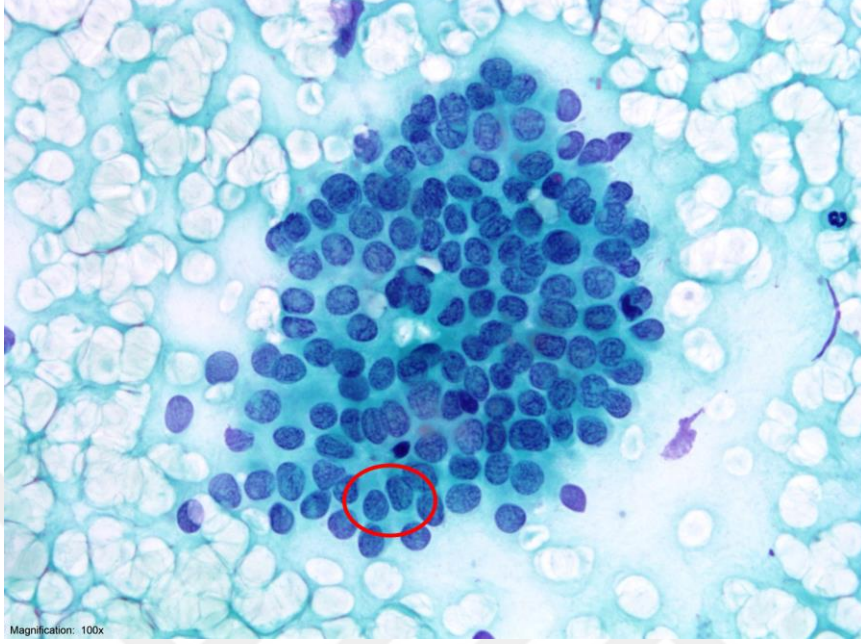
Resim 10: Tümör kapsülü dışına çıkmış tümöral hücreler içeren invaziv enkapsüle FVTPK (H&Ex100).



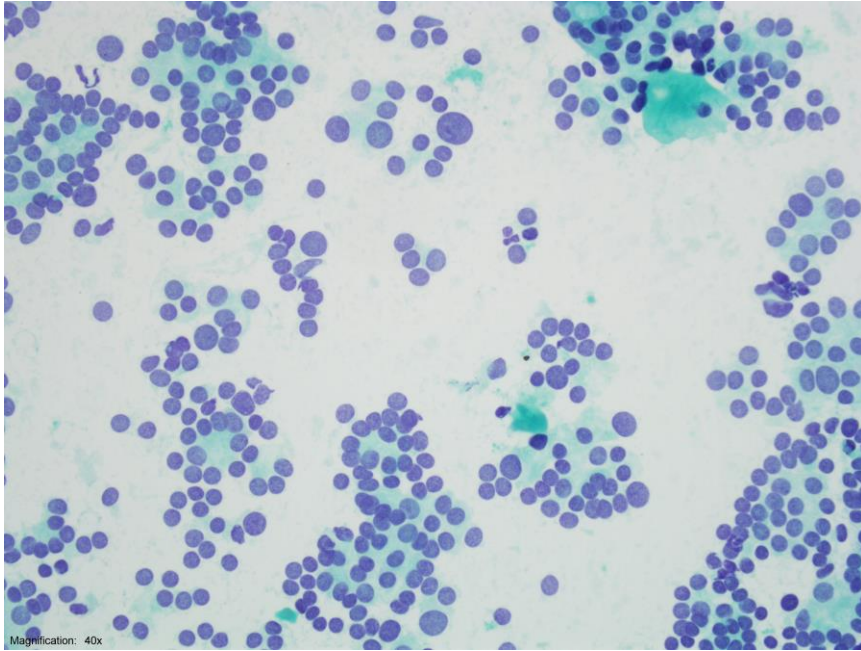
Resim 11: AN. Folliküler patern ile karakterli tek tabakalı düşüş gösteren, gevşek koheziv follikül epitel hücreleri (PAPx400).



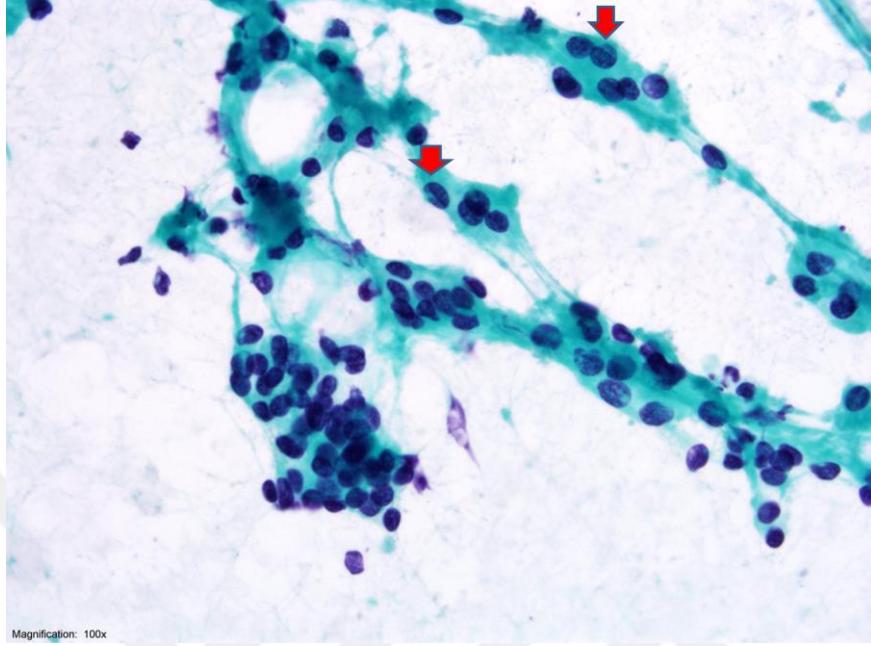
Resim 12: PTK. İntranükleer inklüzyon ve intranükleer çentiklenme içeren papiller fragman. Hücrelerin nükleer kromatin paterni ileri derecede granülerdir (PAPx1000).



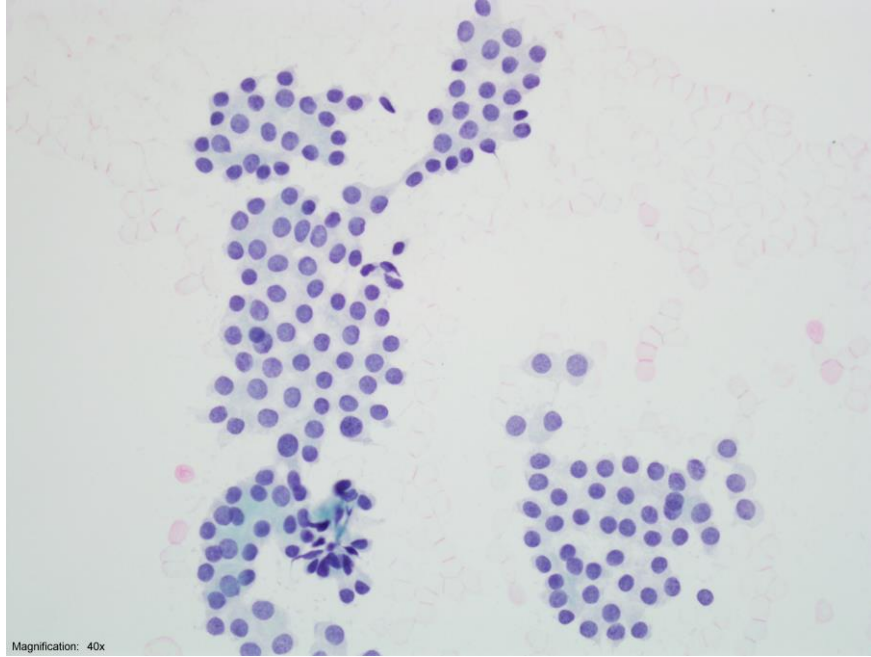
Resim 13: PTK. Belirgin üst üste düşüş, çentiklenme ve molding (yuvarlak içinde gösterilmiştir) gösteren, inklüzyon benzeri alanlar içeren papiller karsinom (PAPx1000).



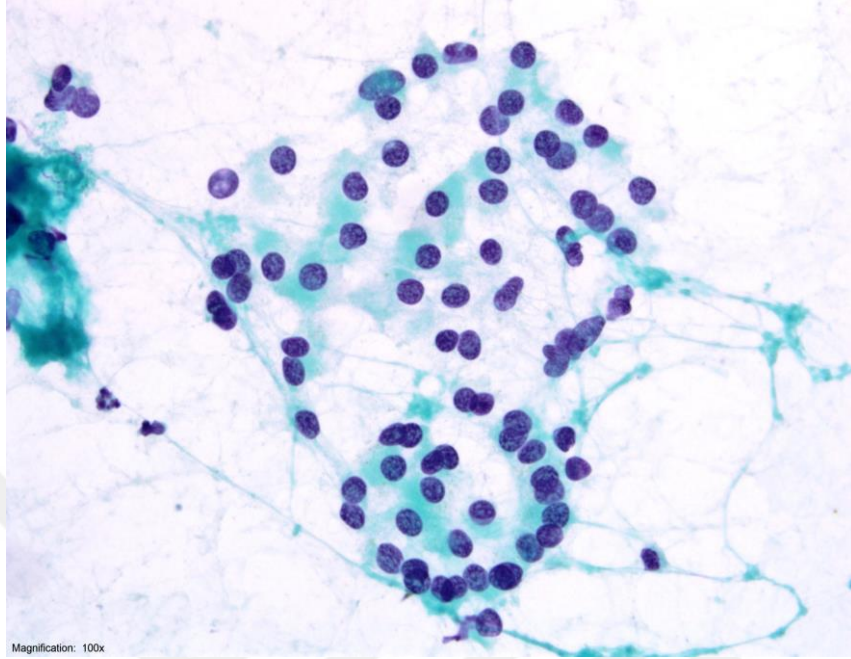
Resim 14: FK. Kalabalık, üstüste düşüş gösteren, yer yer anizonükleoz içeren follikül epitel hücreleri (PAPx 400).



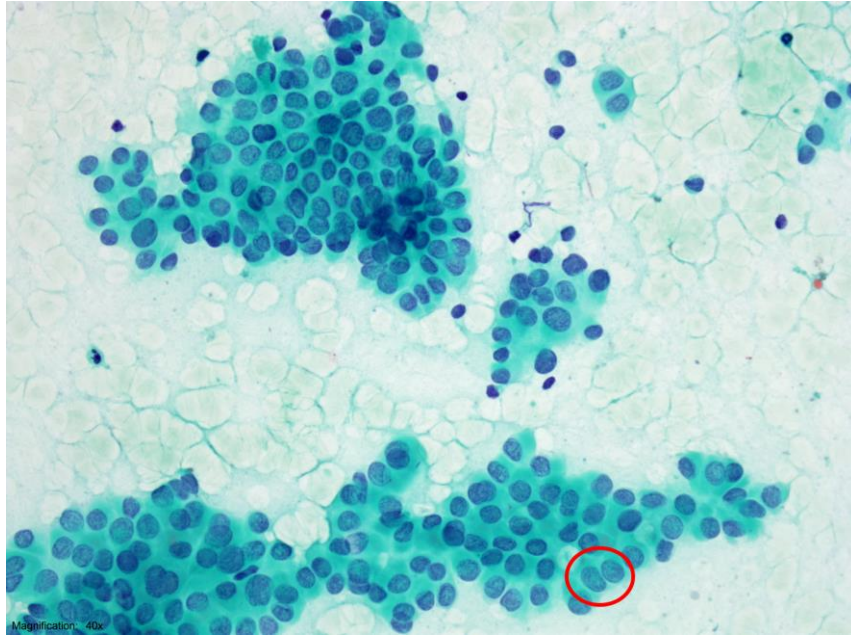
Resim 15: AN. Üst üste düşüş paterni gösteren, üniform, küçük, yer yer nükleer çentiklenme (kırmızı oklar) içeren düzgün sınırlı nükleuslar (PAPx1000).



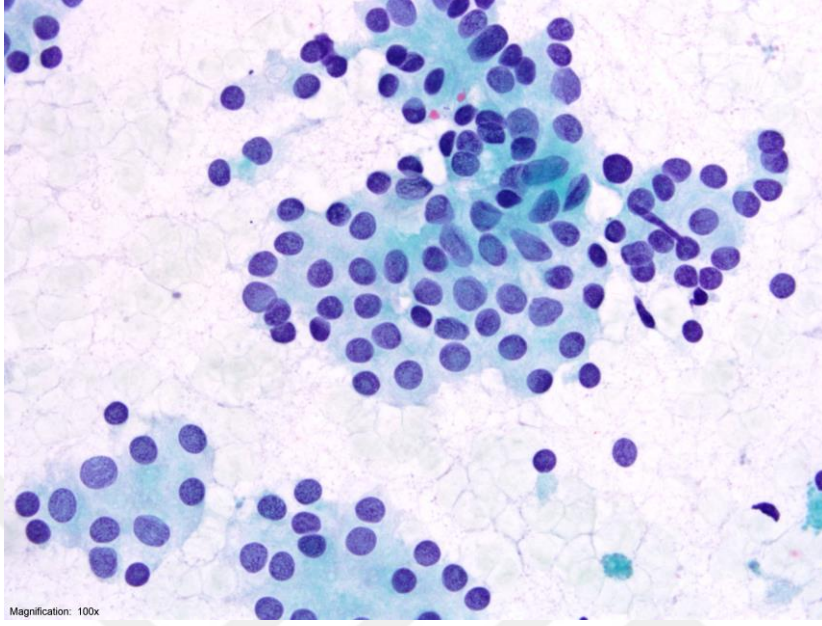
Resim 16: FA. Temiz bir zeminde belirgin mikrofolliküler patern içeren irileşmiş tek tabakalı düşüş gösteren follikül epitel hücreleri (PAPx400).



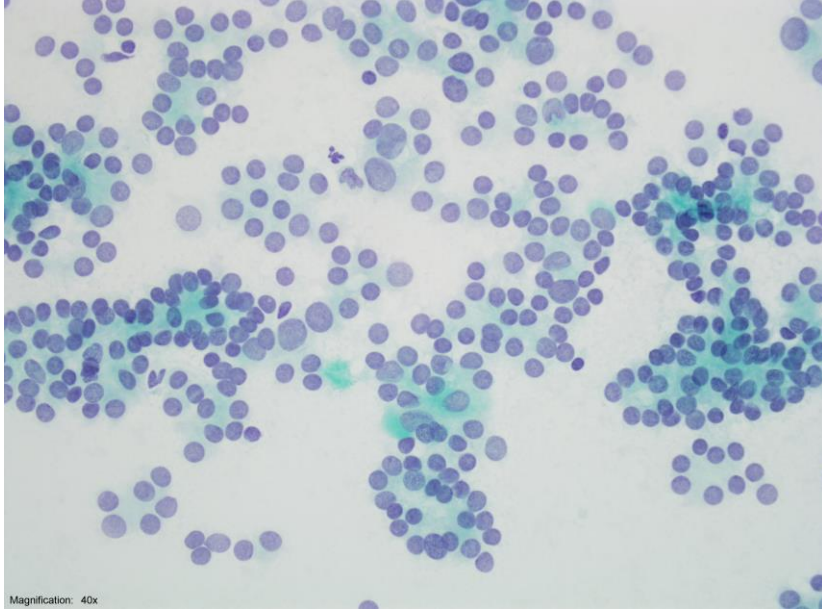
Resim 17: AN. Aynı boyutta küçük ve yuvarlak hücrelerden oluşan kompakt kromatine sahip granülarite artışı içermeyen follikül epitel hücreleri (PAPx1000).



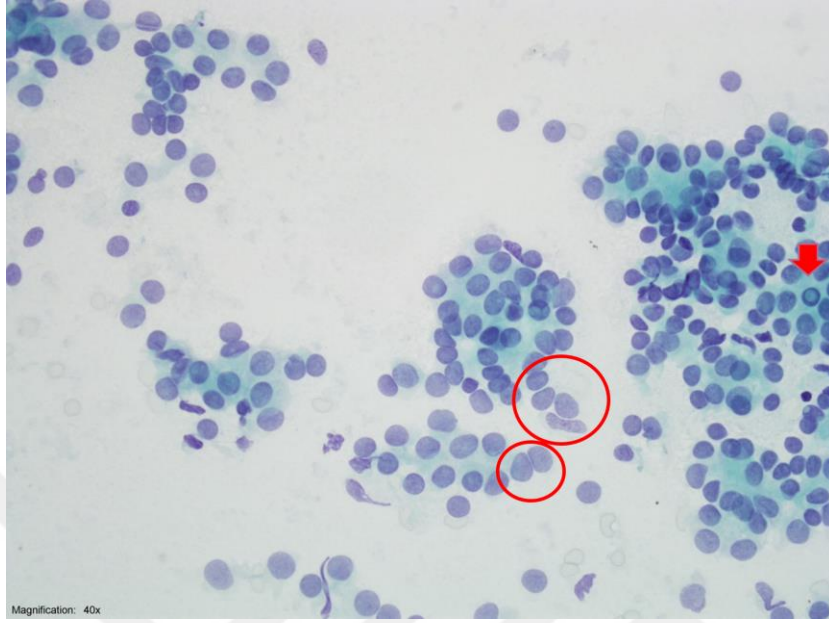
Resim 18: İFVTPK. İrileşme göstern hücreler üstüste düşüş, molding (yuvarlak içinde gösterilmiştir) ve elongasyon göstermektedir. Nükleer sınırlar düzensizdir (PAPx400).



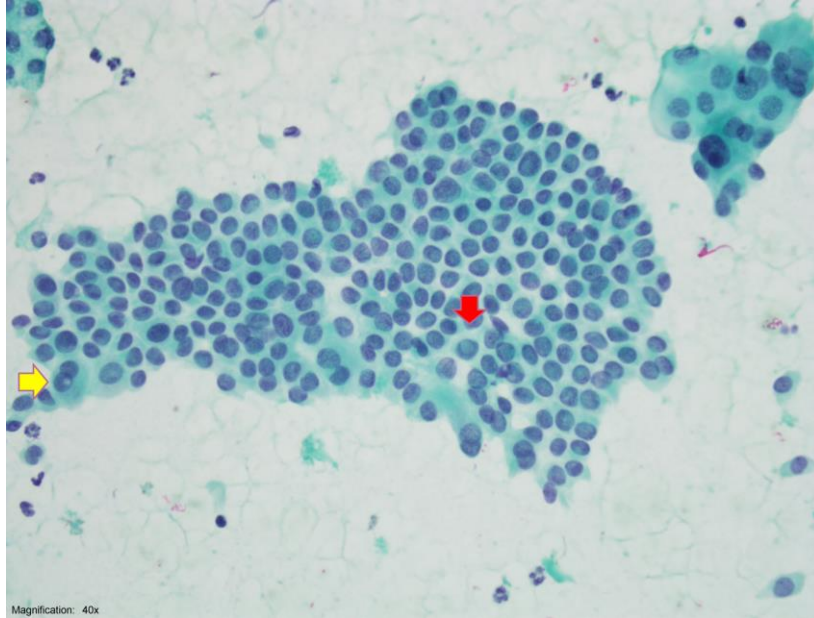
Resim 19: NIFTP. Folliküler patern içeren tümör hücreleri ve yer yer artmış granülarite ile karakterli NIFTP hücreleri. Yer yer elongasyon ve nükleer sınır düzensizliği izlenmektedir (PAPx1000).



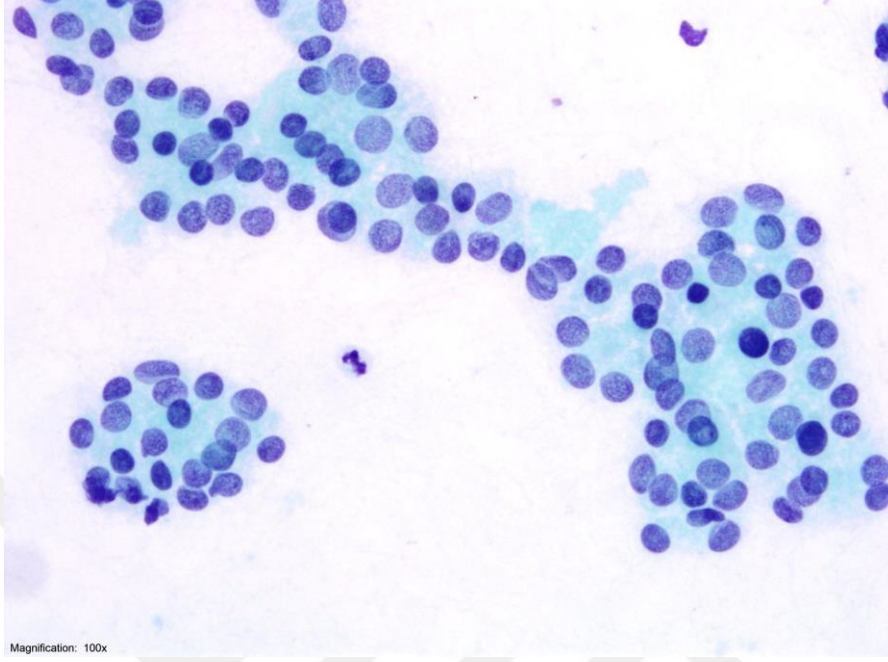
Resim 20: FA. İrileşmiş, kalabalıklaşmış, belirgin anizonükleoz, elongasyon ve nükleer membran düzensizliği içeren ve yer yer molding içeren follikül epitel hücreleri (PAPx400).



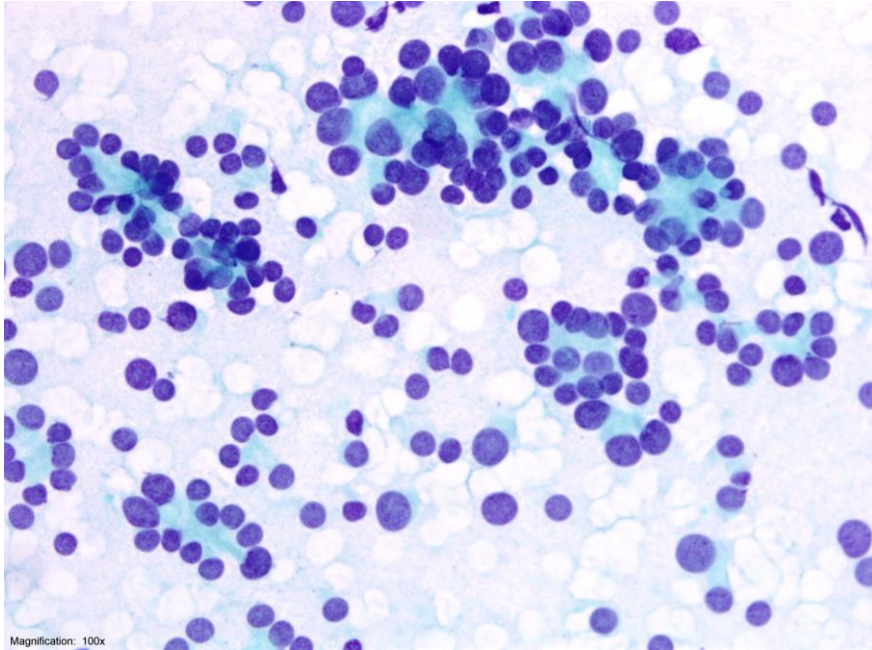
Resim 21: İntranükleer inklüzyon (kırmızı ok) içeren NIFTP. Hücreler irileşmiş görünümde olup üstüste düşüş, molding (yuvarlak içinde gösterilmiştir) ve elongasyon göstermektedir (PAPx400).



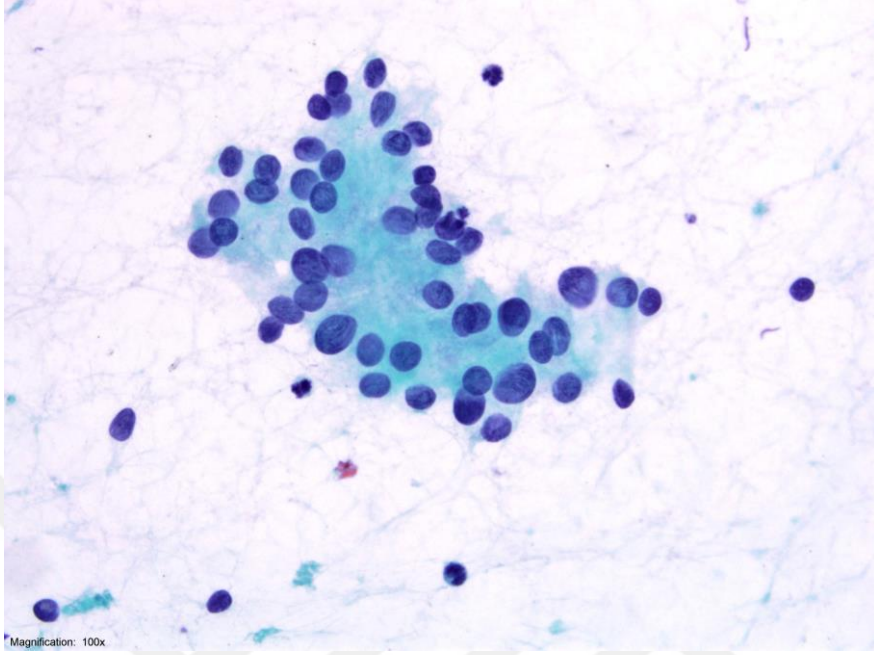
Resim 22: Mikrofolliküler patern içeren tek tabakalı fokal üst üste düşüş gösteren, İNSİ (kırmızı ok) ve İNSİ benzeri alan (sarı ok) içeren PTK hücreleri (PAPx400).



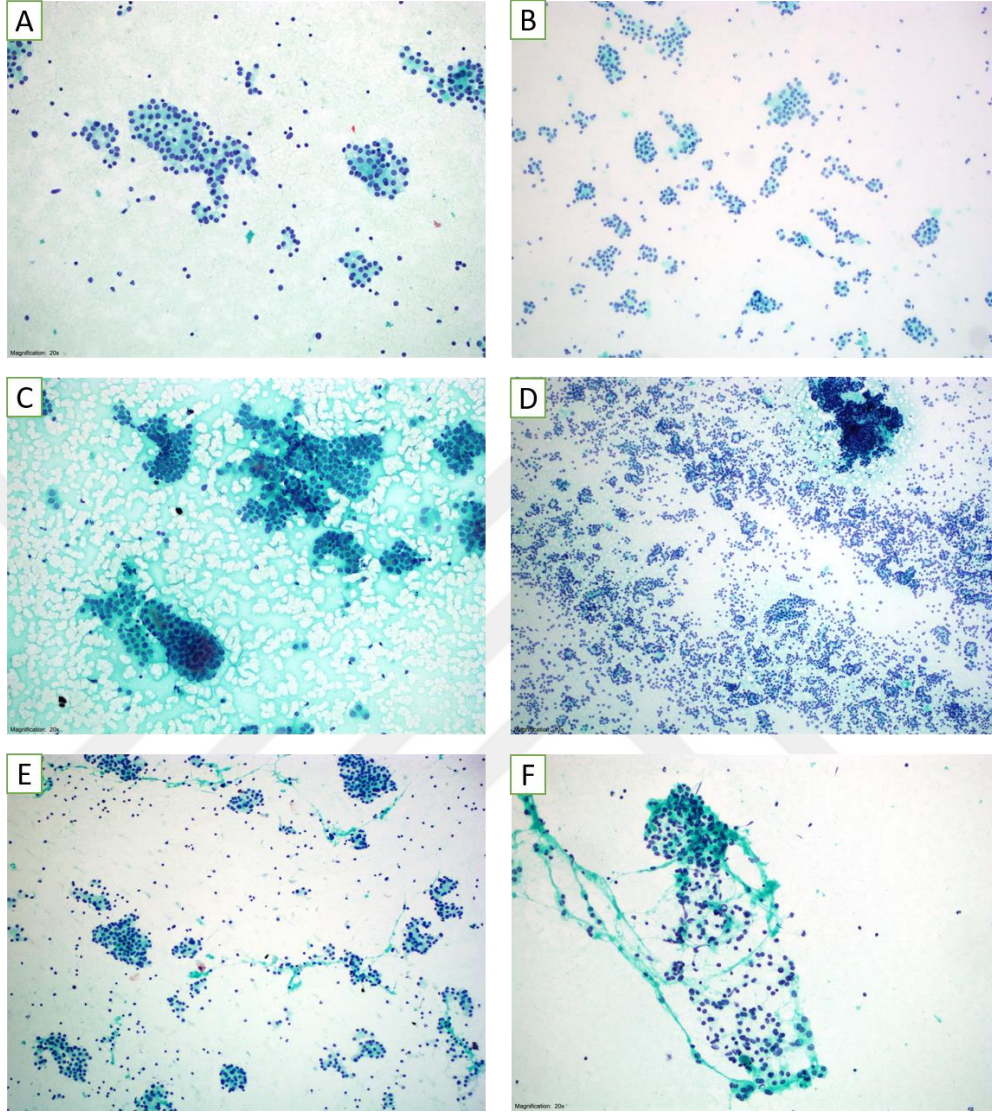
Resim 23: *Foliküller patern içeren tümör hücreleri ve yer yer irileşmiş, artmış granülarite ile karakterli İFVTPK hücreleri (PAPx1000).*



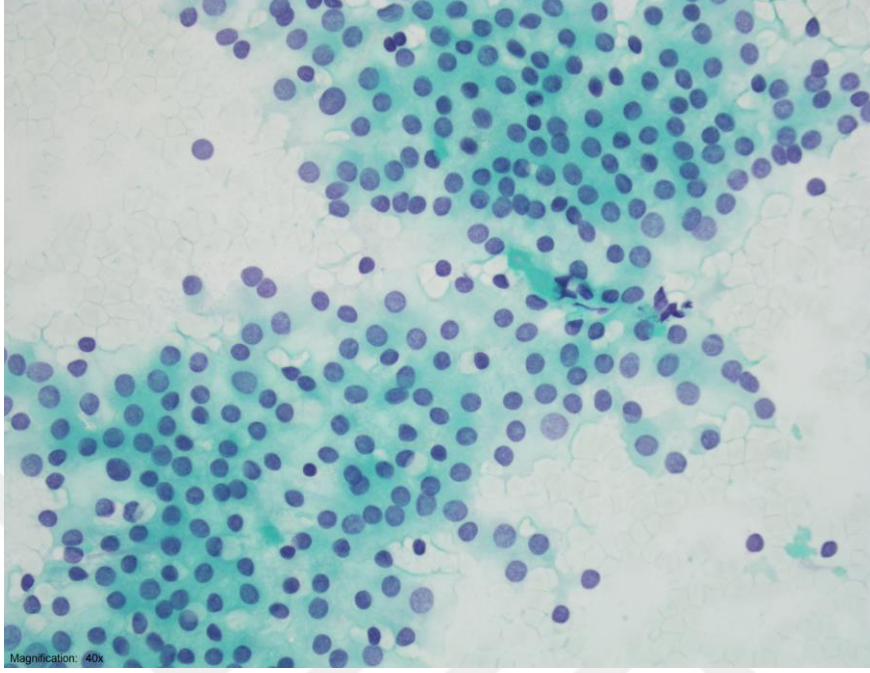
Resim 24: *Anizonükleoz ve granülaritede artış ile karakterli FK hücreleri (PAPx1000).*



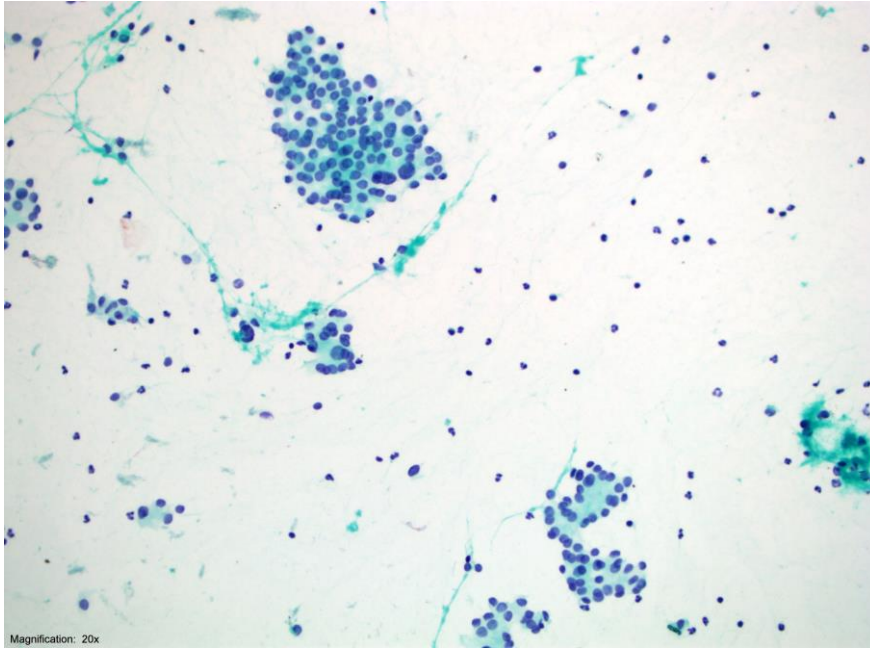
Resim 25: FA. Hafif granülarite artışı içeren follikül epitel hücreleri (PAPx1000).



Resim 26: *Tiroidin Folliküler Paternli Lezyonlarının ve PTK'nın Düşüş Paternleri ve selülaritelerinin karşılaştırılması. A) NIFTP, mikrofolliküler patern (PAPx200). B) İFVTPK, mikrofolliküler patern (PAPx100). C) PTK, papiller patern (PAPx200). D) FK, mikrofolliküler patern (PAPx200). E) FA, mikrofolliküler patern (PAPx100). F) AN, Mikrofolliküler patern (PAPx200).*



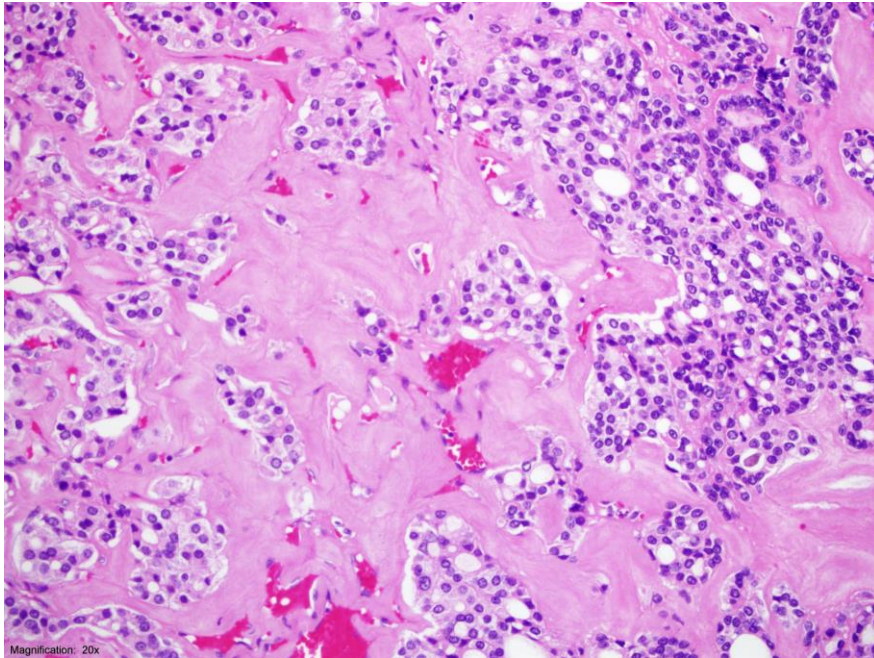
Resim 27: FK. Tek tabakalı düşüş gösteren belirgin mikrofolliküler patern içeren follikül epitel hücreleri (PAPx400).



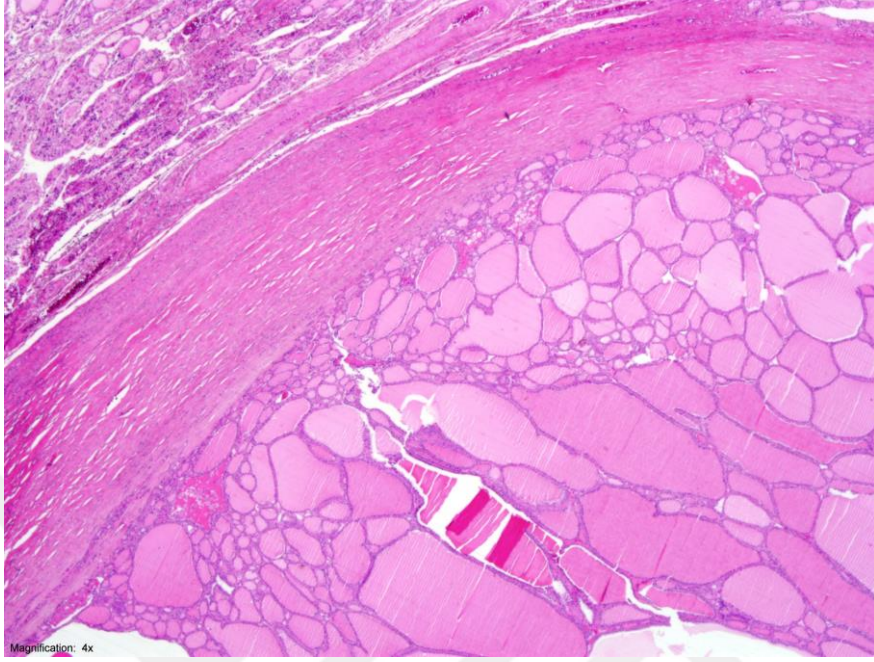
Resim 28: FA. Folliküler hücrelerden oluşan sinsityal doku fragmanı, dağınık mikrofolliküller ve tek tek hücreler (PAPx200).



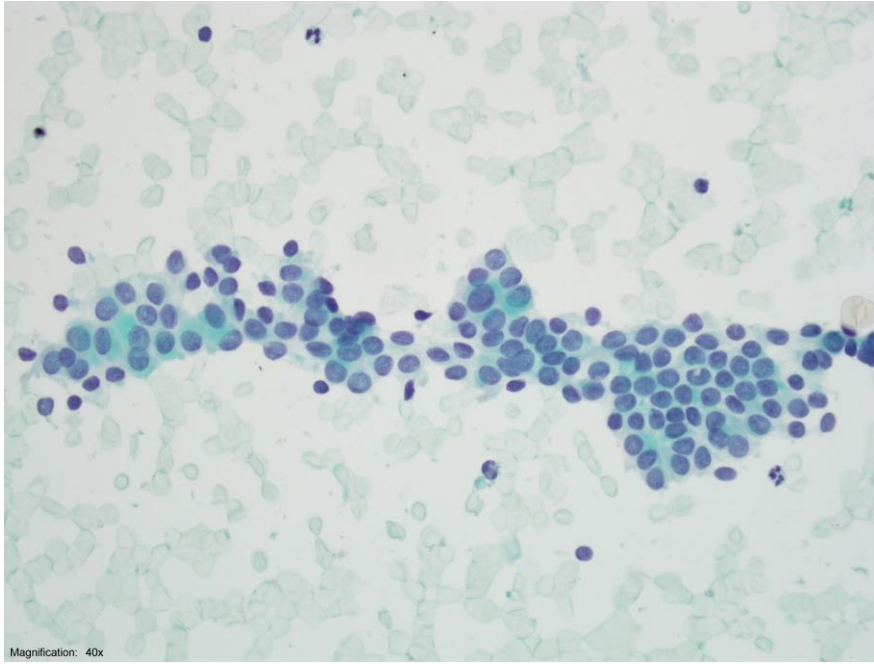
Resim 29: *Fibröz doku içeren FK yayması (MGGx200).*



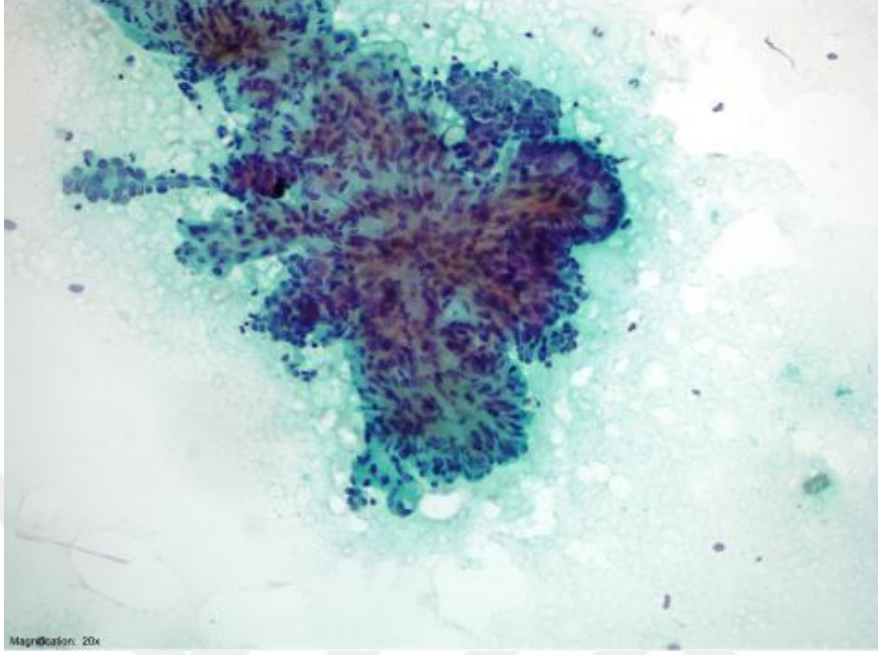
Resim 30: *İntratümöral hyalen fibrozis ile karakterli FK (H&Ex200).*



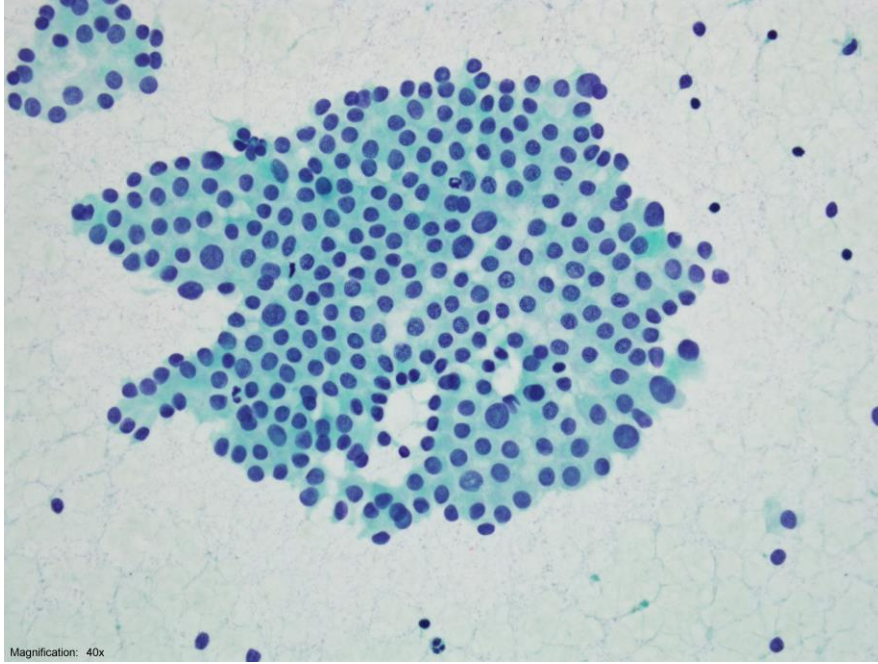
Resim 31: Kalın fibröz kapsül içeren FK (H&Ex40).



Resim 32: Sinsityal fragman halinde, irilemiş, nükleer angülasyon (kışelenme) ve elongasyon ile karakterli İFVTPK hücreleri (PAPx400).



Resim 33: PTK. Papiller düşüş paterni ve periferik palizatlanma (PAPx200).



Resim 34: NIFTP. Anizonükleoz içeren tek tabakalı düşmüş follikül epitel hücreleri (PAPx400).

5 TARTIŞMA

Sitolojik ve patolojik incelemelerin amacı klinisyenlere, hastaları tedavi etmede kullanabilecekleri uygun kılavuzlar hazırlayabilmektir[146]. Bu amaç için kullanılan İİAS'ın tiroid nodülü olan hastalarda triaj için kullanılan en efektif teknik olduğu gösterilmiş olup bu yöntem İTK ve klasik PTK'nın tanısında yüksek doğruluk oranına sahiptir. Ancak bu prosedürde özellikle kistik lezyonlarda, PTK'nın varyantlarında ve folliküler lezyonlarda tanısız tuzaklar mevcuttur[125].

Sadece sitolojisi değil FVPTK'nın histopatolojisi de tanısız ikilemlere neden olmaktadır. Baloch ve LiVolsi'ye göre bunun nedenleri FVPTK'ların pek çoğunun nodüler guatr zemininde gelişmiş olması ve bu nedenle adenomatöz nodül veya FA tanısı alması ve PTK'nın klasik nükleer özelliklerini diffüz değil de multifokal olarak içermesidir. Ek olarak çoğu enkapsüle FVPTK tek lezyon şeklinde olup kapsül invazyonu içermemektedir[38]. 4000 hastada yapılan 10 adet deneyimli tiroid patoloğunun katıldığı çok merkezli bir çalışmada FVPTK tanısının %39 da kaldığı izlenmiş olup[35] bu çalışma sadece sitopatologların değil histopatologların da FVPTK'da tanı zorluğu yaşadığını göstermektedir.

Folliküler neoplazilerin tanı ve sınıflandırması tiroid patolojisindeki en tartışmalı konulardandır. Özellikle FVPTK, klasik PTK'nın nükleer özelliklerini içermediğinden ve diğer folliküler paternli lezyonlarla benzer sitolojik özellikler gösterebildiğinden tanısız problemlere neden olmaktadır[122]. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda folliküler paternli lezyonların tanısında altın standart olarak gösterilen cerrahi patoloji ile bile gözlemciler arası değişkenlik olduğu

belirtilmiştir[35, 48, 147]. Ayrıca tiroid patolojisinde sitoloji ile histopatoloji arasındaki uyumsuzluklar nedeniyle önemli ölçüde ikinci görüş alınmaya ihtiyaç duyulmaktadır[148-150]. Özellikle folliküler paternli lezyonların sitolojik örneklerinin neden olduğu ‘gri zon’ nedeniyle bu konu tartışmaya açıktır ve bu sorunu çözmeyi amaçlayan FVPTK sitolojisinde hangi sitolojik özelliklerin en sık izlendiğine dair pek çok çalışma literatürde mevcuttur.

Bizim çalışmamızda gruplar arasında yaş ve cinsiyet farkı izlenmemiştir. Bu bulgu NIFTP, İFVPTK, klasik PTK ve FA gruplarını karşılaştıran Bizzarro ve arkadaşlarının bulguları ile benzerdir[151].

NIFTP terimi hayatımıza girdikten sonra bu antitenin sitolojisi ile ilgili çalışmalar literatürde yer almaya başlamıştır. 2016’da yayınlanmış bir çalışmada NIFTP tanısı alan nodüllerin sitoloji tanıları derlenmiş ve bu lezyonların en sık %56 ile FN/FNŞ (Bethesda IV) tanısı aldıkları izlenmiştir. Bu kategoriyi %27 ile MŞ (Bethesda V) ve %15 ile AUS (Bethesda III) kategorileri izlemektedir. Bu çalışmaya göre benign folliküler lezyonlar ve invaziv enkapsüle FVPTK vakaları da en sık FN/FNŞ tanısı almaktadır[56]. Bu bizim çalışmamızdan farklıdır. NIFTP grubu vakalara %42,1 ile en sık AUS tanısı verilmiş olup bu kategoriyi %23,7 ve 23,7 oranları ile FN/FNŞ ve MŞ kategorileri takip etmektedir. 3 (%7,9) vakaya ise malign tanısı verilmiştir. Ancak bulgularımız bizim çalışmamıza benzer olarak NIFTP grubu vakaların %31,2 AUS, %26,6 FN/FNŞ ve 24,3 oranında MŞ tanısı verilen Faquin ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile aynıdır[152]. Çalışmamızda gösterilen sitoloji tanıları arasında benign ve malign gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir. AN ve NIFTP, İFVPTK, PTK, FK arasında; FA ile PTK ve İFVPTK

arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bu bulgu folliküler paterndeki lezyonların sitolojilerinde farklı bulgular olduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda İFVPTK vakaları %38, 1 oranında MŞ ve %23,8 oranında malign tanısı almıştır. Benzer olarak olarak 2016'da Bizzarro ve arkadaşlarının yaptığı NIFTP ve İFVPTK'un sitolojilerinin sıvı bazlı yöntem ile karşılaştırdıkları bir çalışmada NIFTP vakalarına %40,6 oranında FN, %35,1 oranında MŞ %13,5 oranında AUS ve %10,8 oranında mailgn tanısı verilirken invaziv FVPTK vakalarına ise %37,5 oranında MŞ, %33,3 oranında malign, %21 oranında FN ve 8,2% oranında AUS tanısı verilmiştir[151].

PTK'ya sitolojiden tanı vermek folliküler neoplazilere göre daha kolaydır. 2016 yılında yapılan bir çalışmaya göre PTK vakaları sitoloji ile yüksek orada (%95) PTK tanısı alırken kalan %5 vaka malignite şüphesi tanısı almıştır[151]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde PTK vakalarına yüksek oranda (%79,2) malign tanısı verilmiş olup vakaların %16,7'si MŞ, %4,2 si ise AUS tanısı almıştır. Bizim merkezimizde sitoloji vakalarını tüm patologlar (sadece sitopatolog değil) değerlendirmektedir. Bulgulardaki farklılıkların sebebi bu olabilir.

Baloch ve arkadaşlarının yaptığı 17 vakalık FVPTK serisinde sadece 5 vakanın PTK'nın karakteristik nükleer özelliklerini gösterdiği izlenmiş, çarpıcı bir şekilde çoğu vakanın ise diğer folliküler lezyonlar ile örtüşen sitolojik özelliklere sahip olduğu görülmüştür[131]. Bu çalışma kapsamındaki tüm vakalarının ortak özelliği nükleer irileşme iken genel olarak değişen oranlarda kaba kolloid içeren

bir zeminde tek tabakalı düşüş paterni ve yer yer mikrofolliküler patern gösteren hücreler izlenmiştir[131]. Bizim çalışmamızda Baloch ve arkadaşlarına benzer şekilde NIFTP ve İFVPTK gruplarının nükleer boyutlarının PTK'ya göre daha küçük olduğu ancak FA ve AN gruplarında göre belirgin irileşme içerdiği izlenmiştir ($p<0,05$).

Maletta ve arkadaşlarının çalışmasında nükleer irileşme, nükleer kontür düzensizliğinin NIFTP grubu ile benign nodüllerde anlamlı farklılık içerdiği söylenmiştir[56]. Bizim çalışmamızda Maletta ve arkadaşlarıyla benzer şekilde NIFTP vakaları AN ve FA gruplarına göre anlamlı olarak irileşmiş görünümde olup NIFTP, AN ve FA gruplarına göre daha granüler, elonge ve monotondur aynı zamanda daha fazla nükleer çentiklenme, inklüzyon ve molding içermektedir. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,005$).

Histolojik olarak PTK tanısı alan vakaların sitolojilerinin incelendiği bir çalışmada tüm vakalarda nükleusların eritrositin 2-5 katı büyüdüğü izlenmiştir[152]. Nükleer irileşme olmadan papiller karsinom tanısı verilmemelidir. Bizim çalışmamızda da PTK'da nükleer boyutun %95,8 vakada lenfositin 5-10 katı kadar büyüdüğü izlenmiştir. Bu bulgu nükleer irileşmeleri çoğunlukla lenfositin 2-5 katı kadar olan FK, FA ve AN gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0,05$). Ancak tanısal spesifitesi %53 olan irileşmeyi tek başına malignite tanısı için kullanmak tiroid lezyonlarında overdiagnoza neden olabilir. Nükleer irileşmeye ek olarak $>\%10$ groove olmasının papiller karsinom için spesifitesinin %80'e çıkmakta olduğunu

söylenmektedir (Tek başına nükleer çentiklenmenin spesifitesi%68, tek başına nükleer irileşmenin spesifitesi %58'dir) [152].

Nükleer membran düzensizliği bazı araştırmacılar tarafından malignite bulgusu olarak tanımlanmıştır[117, 153]. Yine de tanı koyarken dikkatli olmak ve bu özelliği dejeneratif değişikliklerden ayırmak gereklidir[154].2004 ve 2008 yıllarında yapılan iki çalışmada nükleer membran düzensizliği üzerinde durulmuş ve FVPTK tanısı koymada nükleer irileşme ile birlikte kullanılabileceği vurgulanmıştır[35, 36]. Bizim çalışmamızda da belirgin nükleer membran düzensizliği içeren PTK ve minimal membran düzensizliği içeren AN gruplarıyla diğer gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Bizzarro ve arkadaşlarının yaptığı 2016 tarihli bir çalışmada da nükleer membran düzensizliği ile NIFTP ve PTK vakalarının ayrılabilceği[151] söylenmiş olup bizim çalışmamızda membran düzensizliği açısından bu iki antite arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak PTK, NIFTP'e göre daha granüler görünmekte, daha sıkı koheziv gruplardan oluşmakta ve belirgin papiller görünüm sergilemektedir ($p<0,05$). NIFTP'te ise PTK'ya göre daha belirgin mikrofolliküler görünüm mevcuttur ($p<0,05$).

Yine benzer şekilde çalışmamızda 3 boyutlu düşüş paternlerine bakıldığında papiller karsinomun yüksek oranda (%91,7) 3 boyutlu düşüş paterni göstermekte olduğu, ancak NIFTP vakalarında bu özelliğin %36,8 vakada izlendiği görülmüştür. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,005$). Üç boyutlu düşüş göstermeyen AN ile İFVTPK, PTK ve FK arasında anlamlı fark

bulunmuştur ($p<0,05$). Bu özellik cerrahiye gidecek hasta seçiminde kullanılabilir. İFVPTK grubu ile ise NIFTP veya PTK grupları arasında 3 boyutlu düşüş açısından fark izlenmemiştir.

Manivannan ve arkadaşlarının bizim yaptığımız gibi histolojik olarak tanısı konfirme edilmiş olan FVPTK'larda yaptıkları bir çalışmada FVPTK tanısının yüksek selülarite, mikrofolliküler patern, nükleer üst üste düşüş ve irileşmiş nükleuslar ile en ilişkili parametreler olduğu söylenmiştir[154].

Bizim çalışmamızda da düşük selülariteye sahip AN grubu ile orta-yüksek selüler olan İFVPTK, PTK ve FK grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Yüksek selülarite uyarıcı olmalıdır.

Çalışmamızda tüm gruplarda yaygın olarak üstüste düşüş izlenmiştir. Günlük sitoloji rutinimizde karşılaştığımızda bizi rahatsız eden bu özelliğin, Manivannan ve arkadaşlarından farklı olarak bizim çalışmamızda ayırdettiriciliği olmadığı görülmüştür[154].

12 adet FVPTK ve 7 adet klasik PTK'nın sitolojilerinin karşılaştırıldığı, Shih ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise FVPTK'un PTK'dan ayırmanın çok zor olduğunu ve kendilerinin 12 vakadan sadece 5'ini kesin olarak seçebildiklerini söylemiştir. Bu çalışmalarında foliküler paternin FVPTK'u klasik PTK'dan ayıran en önemli tanımsal özellik olduğunu belirtmeler de sadece patern analizinin tanı vermek için uygun olmadığını vurgulamışlardır[155].

Tüm FVPTK vakalarında izlendiği bildirilen[151] mikrofolliküler patern bizim çalışmamızda değişen derecelerde tüm gruplarda izlenmiş olup gruplar

arasında mikrofolliküler yapılanma yönünden en az mikrofolliküler paternin izlendiği PTK grubu ile NIFTP, FK, FA ve AN grupları arasında ve mikrofolliküler paternin tüm vakalarda izlendiği FK grubu ile bu paternin daha az oranda izlendiği NIFTP, İFVPK, PK ve AN arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,05$). Benign bir antite olan AN mikropapiller patern açısından, seyrek mikrofolliküler patern içeren PTK ile belirgin olarak mikrofolliküler yapılanma gösteren FK arasında yer almakta olup bu gruplar arasında bu parametre açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0,05$).

Makrofolliküler patern açısından ise %52,6 oranında makrofollikül paterni gösteren FA ile %86,8, %95,2 ve %87,5 oranında makrofolliküler paternin izlenmediği NIFTP, İFVPTK ve PTK grupları arasında anlamlı fark mevcuttur ($p<0,05$). Bu verinin NIFTP ile FA ayrımında kullanılabilecek olması dikkat çekicidir.

FVPTK tanısı için kriterler belirlemeyi amaçlayan bir başka çalışmada 29 adet FVPTK ve diğer folliküler neoplazilerde yapılan incelemede izlenen sitolojik atipi, nükleer irileşme, ince kromatin ve nükleer çentiklenmenin fokal olarak veya bol kolloid ve benign follikül epitel hücreleri ile karışık olarak izlenmesi durumunda FVPTK tanısının düşünülmesi gerektiğini belirtmişlerdir[156].

FVPTK, fazla kolloid içermemesi, makrofolliküler patern yapmaması ve belirgin anizonükleoz içermemesi ile folliküler hiperplazi/ adenomatöz nodülden, PTK'nın karakteristik nükleer özelliklerini içermesi ile FA ve FK'dan ayrılabilir[154].

Genel olarak folliküler lezyonlarda follikül epitel hücrelerine ek olarak değişen miktarlarda ve değişen şekillerde (ince veya kaba, kağıt gibi veya sakız benzeri) kolloid eşlik etmektedir. Yapılan bir çalışmada İFVPTK, NIFTP, FA ve klasik PTK karşılaştırılmış olup kolloid ile ilgili anlamlı fark bulunmamıştır. Bundan farklı olarak bizim çalışmamızda NIFTP vakalarımızın %60,5'i ve İFVPTK vakalarımızın %57,1'i değişen oranlarda kolloid içermekte iken FA grubunda %84,2 vakada kolloid izlenmemiştir. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,005$).

Papiller düşüş paterni PTK'yı düşündüren önemli bir bulgu olup yapılan bir çalışmada tüm PTK vakalarında papiller düşüş izlenirken NIFTP ve İFVPTK vakalarında papiller düşüş izlenmediği söylenmiştir[151]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tüm PTK vakalarında papiller düşüş izlenirken farklı olarak NIFTP vakalarının %26,3'ünde İFVPTK vakalarında %42,9 oranında papiller düşüş paterni görülmüştür. PTK'da NIFTP'e göre belirgin papiller düşüş izlenmesi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Çalışmamızda gruplar arasında İNSİ varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu fark, yüksek oranda İNSİ ve İNSİ benzeri alanlar içeren NIFTP, İFVPTK, PTK grupları ile İNSİ veya İNSİbenzeri alanlar içermeyen FK, FA, AN grupları arasındadır. AN ve FA'un İNSİ içermemesi ile NIFTP'ten ayrılabilmesi dikkat çekicidir ($p<0,005$). Bu bulgu İNSİ ile PTK ve NIFTP nin ayrılabilceğini söyleyen bir çalışma ile farklılık göstermektedir[151].

Klasik PTK'nın karakteristik nükleer özellikleri olan nükleer çentiklenme ve İNSİ, PAP boyalı lamlarda daha iyi değerlendirilebilmekte olup FVPTK'da klasik PTK'a göre daha az sıklıkta İNSİ ve nükleer çentiklenme izlenmektedir[157].

PTK'daki spesifite ve sensitivitesi %100 ve %75 olan İNSİ non-neoplastik lezyonlarda da bildirilmiştir[129, 158]. Ancak bir çalışmaya göre yüksek oranda spesifik olan bu özellik PTK'da %17 oranında bulunmakta olup %66 vakada çok seyrek, %17 vakada ise izlenmemektedir[152].

Net İNSİ görülmesi ve sık nükleer çentiklenme izlenmesi PTK tanısını güvenle koydurmaktadır. Ancak günlük İİA pratiğinde PTK'nın önemli özellikleri olan İNSİ veya papiller düşüş paterni net değilse nükleer çentiklenmeleri yorumlamak zor olabilmektedir.

Aron ve arkadaşlarının yaptığı 59 vakalık bir araştırmada mikrofolliküler yapılanma ve nükleer çentiklenmenin FVPTK'un morfolojik belirteçleri olduğu söylenmiştir[159].

FVTK tanısı koymak için önemi olduğu vurgulanmış[160] olan nükleer çentiklenme bizim çalışmamızda tüm PTK vakalarında yaygın olarak izlenmiştir. Buna ek olarak NIFTP ve İFVPTK gruplarında (%92,1 ve %85,7 oranında) çentiklenme görülmüş, kalan diğer vakalarda da seyrek de olsa çentiklenme görülmüştür. Nükleer çentiklenmenin izlenmediği vaka olmamıştır. Bu bulgu nükleer çentiklenmenin %60 vakada seyrek olarak izlendiği AN grubu ile istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,005$) farka neden olmaktadır. Ancak PTK ile

FVPTK grupları arasında fark bulunmamıştır. NIFTP ve FA grubunu ayırmak için kullanılabileceği söylenen nükleer çentiklenme[151] bizim çalışmamızın sonucuna göre PTK ile FA ayrımında ayrıca AN ile NIFTP, İFVPTK, PTK ve FK'ı ayırmada kullanılabilir. Bu sonuç belirgin nükleer çentiklenme içeren İFVPTK ile daha az oranda nükleer çentiklenme içeren NIFTP nin ayrılmasında önemli olduğunu vurgulayan çalışma ile farklılık göstermektedir[151].

Nükleer çentiklenme en sık PTK'da izlenmektedir. Ancak daha az sıklıkla da olsa non-neoplastik tiroid lezyonlarında ve diğer tiroid malignitelerinde de görülebilmektedir[161-163]. Yang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 67 tiroid ince iğne biyopsisi (27 PTK, 28 PTK açısından kuşku/atipik sitoloji ve 12 nonneoplastik lezyon) incelenmiş olup, nükleer irileşme ve elongasyon alanlarında 5 büyük büyütme alanında (BBA) izlenen >%20 oranında nükleer çentiklenmenin PTK için spesifisitesinin %95, sensitivitesinin %65 olduğu söylenmiştir. Nükleer çentiklenmenin oranı>%10 un üzerinde iken, spesifisite %68 ve sensitivite %100 olmaktadır[152]. Aynı çalışmaya göre nükleer çentiklenmenin %10'dan az olması PTK olasılığını ekarte ettirmektedir. Histolojik olarak PTK tanısı konfirme edilen vakaların %61'inde net İNSİ görülmemiş ancak yüksek oranda nükleer çentiklenme izlenmiştir[152]. Bu bulgular İNSİ yokluğunda PTK tanısı için kullanılabilir. Bizzarro ve arkadaşları da NIFTP'in sitoloji ile tam ayıramayacağını ancak mikrofolliküler patern, nükleer çentiklenme ve nükleer boyut açısından PTK, İFVPTK ve FA'dan farklı olduğunu söylemektedir[151]. Bizim çalışmamıza göre NIFTP granülarite, kohezyon, papiller düşüş, mikrofolliküler yapılanma, 3 boyutlu düşüş ve

skuamoid sitoplazma bakımından PTK'ya göre farklılık göstermektedir. Ayrıca NIFTP'nin inklüzyon bakımından FK, FA ve AN gruplarına göre anlamlı farklılık içerdiği izlenmiştir. Ancak NIFTP ile İFVTPK ile arasında morfolojik ve morfometrik fark olmadığı görülmüştür.

Günlük sitoloji pratiğinde tanı koymak için yaymaların ve hücrelerin çeşitli özelliklerinden yararlanılmaktadır. Özellikle nükleer kromatin paternleri lezyonlar arasında değişkenlik gösterebilmektedir ancak bu değişiklikleri yorumlamak ve değerlendirmek hem zor hem de çok subjektiftir. Bizarro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada granülarite var/yok/az/orta/belirgin olarak kategorize edilmiş olup granülaritede farka rastlanmamıştır[151]. Bizim vakalarımız granülarite yönünden değerlendirildiğinde homojen nükleuslara sahip olan ve granülarite içermeyen AN ve FA grupları ile granülaritenin yüksek oranlarda izlendiği NIFTP, İFVPTK, PTK, FK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). NIFTP ile PK grupları arasında ve FK ile İFVTPK ve PK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Makrofajlar kistik değişiklikler ile ilişkili olup kistik değişiklikler ise en sık kolloidal nodüllerde izlenmektedir[121]. Çalışmamızda gruplar arasında; makrofaj, dev hücre, lenfosit ve Hürthle hücreleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Dev hücre makrofaj birlikteliği benign antitelere izlense de dev hücre varlığında makrofaj olmaması durumunda bu bulgu papiller karsinom açısından uyarıcı olmalıdır[121]. Bizim çalışmamızda bu

bulgular arasında fark izlenmemiş olup bunun nedeni makrofaj ve dev hücre içeren vaka sayımızın fazla olmaması olabilir.

Belirgin ya da belirgin olmayan nükleoller hem neoplastik hem NN tiroid lezyonlarında izlenebilmekte olup papiller karsinom tanısı vermek için tek başına kullanılmamalıdır[152]. Ancak mikronükleolün PTK tanısında kullanılabileceğini söyleyen çalışmalar da mevcuttur[164]. Bundan farklı olarak çalışmamızda genel olarak nükleol izlenmemiş olup gruplar arasında nükleol belirginliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur.

Literatürde FA ile FK'yı ayırmaya çalışan çalışmalar da mevcuttur. Hem folliküler adenomlar hem de folliküler karsinomlar mikrofolliküler patern yapmaktadır ve patern analizi bu antiteleri ayırmada kullanılamaz[153].

Maruta ve arkadaşlarının histolojik korelasyonu yapılmış 892 FA ve 82 adet FK vakasının sitolojilerini inceledikleri bir çalışmada FA grubunda zeminde ince kolloid ve mikrofolliküler paternin sıklıkla izlendiği, nükleer kalabalıklaşma, follikül hücre gruplarında irregülerite bulunmadığını, N/S oranının artmadığını söylemişlerdir. Aynı çalışmada FK grubunda ise artmış selülerite, mikrofolliküler patern, nükleer atipi ve kaba kromatinin daha sıklıkla izlendiği söylenmiştir[153]. Çalışmamızda granülaritenin ve fibröz dokunun FK'da FA'ya göre daha belirgin olduğu izlenmiş olup bu iki parametre arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Bizim çalışmamızda fibröz doku ise FK grubunda diğer gruplara göre de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla izlenmiştir($p<0,005$). Bu farkın

nedenini araştırmak amacı ile fibröz doku içeren FK sitolojilerinin histopatolojik lamları kalın fibröz kapsül ve intratümöral fibrozis açısından tekrar değerlendirilmiştir. On FK vakasının 6'sında sitolojik olarak fibröz doku izlenmiş olup, bu vakaların 5'inde histopatolojik olarak kalın fibröz kapsül varlığı, 1'inde ise hem kalın fibröz kapsül hem de intratümöral hyalen fibrozis olduğu görölmüştür. (Resim 30, 31, 32).

Molding'in malignite ile yakın ilişkili olduğunu söyleyen yayınlar[56] mevcut olup çalışmamızda AN grubunda hiç molding izlenmemiştir, bu bulgu diğer gruplar ile anlamlı olarak farklıdır ($p<0,05$). Moldingin %19 oranında izlendiği İFVPK ile %50 oranında izlendiği PTK arasında anlamlı fark mevcuttur. Belirgin molding içeren FA ile ise NIFTP ve AN grupları arasında anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Bizzarro ve arkadaşları molding açısından NIFTP ile İFVPTK grupları arasında fark izlememiş ancak NIFTP ile PTK ve FA grupları arasında anlamlı fark olduğunu bulmuşlardır[151]. Bizim çalışmamızda da NIFTP grubu ile NIFTP'e göre fazla molding içeren FA grubu ve NIFTP'e göre daha az molding içeren AN grupları arasında anlamlı fark gözlenmiştir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar NIFTP ile İEFVPTK arasında sitolojik olarak fark olmadığını söylemektedir[56]. Bizim çalışmamızda invaziv enkapsüle FVPTK ve nonenkapsüle FVPTK aynı grup içinde incelenmiş olup sitolojik özellikler bakımından 2 grup arasında farka rastlanmamıştır.

FVPTK'daki nükleer irileşme üniformdur. Aynı hücre grubunda belirgin anizonükleoz FVPTK'da beklenen bir özellik değildir. Bizim çalışmamızda

gruplar arasında; anizonükleoz yönünden yapılan karşılaştırmada benzer olarak genelde monoton hücrelerden oluşan NIFTP, İFVPTK ve PTK grubu ile anizonükleoz gösteren FK, FA ve AN grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Bunu göstermek için morfometrik analiz daha iyi ve objektif sonuç vermektedir ancak morfometrinin rutin kullanımda yeri yoktur[165].

Morfometrik analiz hem histolojik hem sitolojik olarak sıklıkla kullanılan bir yöntem olagelmıştır. Sitolojik çalışmalar çoğunluğu oluştursa da histolojik olarak tiroid[166], prostat[167], adrenal[168] ve memede[169], mesanede[170, 171], deride (mikozis fungoides), yumuşak doku tümörlerinde[172]benign ve malign lezyonların ayrılmasında morfometrik çalışmalar mevcuttur.

Sitolojinin günlük rutinde çok sık kullanılması ve tanı zorlukları nedeniyle sitolojik olarak benign ve malign lezyonların ayrımında morfometrik analizin kullanılabileceğini söyleyen çalışmalar mevcuttur. Amroise ve arkadaşlarının akciğer efüzyon sitolojilerinde yaptığı morfometrik analizde malign vakalardaki adenokarsinom hücreleri ve benign vakalardaki reaktif mezotel hücreleri arasında nükleer alan ve nükleer çevre açısından istatistiksel olarak farklılık olduğu söylenmiştir[173]. Wen ve arkadaşlarının karaciğer ince iğne aspirasyon sitolojilerinde yaptığı bir çalışmada rejeneratif atipi ile iyi diferansiye hepatoselüler karsinom (HCC) vakalarının nükleer alan ve çevre bakımından farklı olduğu ve morfometrik olarak ayrılabilceğini söylemiştir[174]. Pleomorfik adenom ve pankreatobiliyer sistem sitolojilerinde de morfometrinin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur[175, 176].

Günlük sitoloji rutininde ciddi bir yere sahip olan tiroid sitolojisinde de morfometrik çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar genelde problemli tanılar olan folliküler neoplaziler ve Hürthle hücreli neoplaziler üzerine yoğunlaşmaktadır.

Zeppa ve Vitale'nin yaptığı bir çalışmada Hürthle hücreli adenom ve karsinomun nükleer alan bakımından farklı olduğu ve morfometrik analiz ile tanı koyulabileceğini söylemişlerdir[177].

2011'de Shyang-Rong Shih ve arkadaşlarının klasik papiller karsinom vakalarında yaptıkları morfometrik analizde N/S oranı ve nükleer alan varyasyonların rekürrens ile ilişkili faktörler olduğunu bildirmişlerdir[178].

Literatürde geniş yer alan tiroidin folliküler lezyonları ile ilgili yapılan morfometrik çalışmalardan 2009 yılında yapılan bir çalışmada toplam 48 tiroid lezyonunda (7 NG, 14 FA, 14 FK, 13 FVPTK) 8 nükleer parametre izlenmiş olup neoplastik (FA, FK, FVPTK) ve non-neoplastik (NG) grup arasından nükleer alan ve şekil bakımından fark olduğu söylenmiştir. Yine aynı çalışmada FVPTK vakalarının FK ve FA gruplarına göre daha iri hücrelerden oluştuğu, FVPTK ile FA un ayrılmasındaki en önemli parametrenin nükleer alan ve şekil olduğu vurgulanmıştır. FK ile FA grupları arasında farklılık bulunmamıştır[179].

Bizim çalışmamızda FVTPK, NIFTP ve İFVTPK olmak üzere iki gruba ayırmıştır. NIFTP nükleer boyut ile ilgili parametreler olan area (alan), perimeter (nükleer çevre) ve eccentricity (oval-yuvarlak olma) bakımından değerlendirilmiştir. Vaka grupları area (alan) bakımından en büyükten en küçüğe doğru İFVTPK>PTK>FK>NIFTP>FA>AN şeklinde sıralanmıştır. Büyük alana

sahip olan İFVTPK ile FA ve AN grupları arasında ve PTK ile AN grupları arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,005$). NIFTP grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olmasına rağmen, NIFTP vakaların alan bakımından FK ve FA arasında kaldığı izlenmiş olup İFVTPK ve PTK'dan farklı olduğu görülmüştür.

Vakaların perimetre (nükleer çevre) bakımından sıralanması en büyükten en küçüğe doğru $PTK>İFVTPK>FK>NIFTP>AN>FA$ şeklindedir. En büyük nükleer çevreye sahip olan İFVTPK ve PTK grupları ile nükleer çevreleri küçük olan FA ve AN grupları arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,005$). NIFTP grubu ile diğer gruplar arasında yine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olmasına rağmen, NIFTP vakaların alan bakımından FK, FA ve AN gruplarına yakın olduğu ve İFVTPK ve PTK'dan farklı olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda area (alan) ve perimetre (nükleer çevre) parametrelerinde İFVTPK ile AN arasında anlamlı fark izlenmiş ($p<0,05$). FA ve FK gruplarında fark görülmemiştir. Yine benzer şekilde Gupta ve arkadaşlarının yaptığı değişik morfometrik parametrelerin incelendiği bir çalışmada benign ve malign tiroid neoplazilerinde morfometrik farklar izlenirken FK ve FA grupları arasında morfometrik incelemenin yardımcı olamadığı vurgulanmıştır[180].

Bazı çalışmalarda PTK ve FK arasında morfometrik olarak nükleer parametreler arasında fark olmadığı söylenmiştir[145, 181]. Diğer bir çalışmada ise PTK ile FK arasında nükleer şekil farkı bulunmamasına rağmen nükleer boyutun bu iki grup arasında anlamlı oranda farklı olduğu vurgulanmıştır[182].

Nükleer morfolometriyi tiroid lezyonlarında araştıran çalışmalarda çoğunlukla alan ve nükleer çevre karşılaştırılmış olup bu iki parametre ile benign ve malign tiroid lezyonlarının ayrılabilceğı bildirilmiştir[165, 179, 183-187]. Bizim çalışmamızda da benzer olarak PTK'ile AN arasında area (alan), perimeter (nükleer çevre), homogeneity (homojenite) ve solidity (girintili çıkıntılı olma) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,05$).

Karşlıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı NG, FA, FK ve PTKsitolojilerinin morfolometrik olarak karşılaştıran bir çalışmaya göre FA ve FK'u birbirinden morfolometrik olarak ayırmadaki en yararlı parametreler nükleer alan ve nükleer çevredir[182]. Benzer şekilde Wang ve arkadaşları da FA ile FK'nın nükleer morfolometri ile ayrılabilceğini söylemiştir[166].Slovinska-Klencha ve arkadaşlarının yaptığı diğeri bir çalışmada da FA ve FK arası en belirgin fark nükleer çevre olarak sunulmuştur[188]. Bizim çalışmamızda ise bu iki parametrede FA ve FK arasında anlamlı farka rastlanmamıştır. Yine Karşlıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim eccentricity (dairesel/eliptik) ve solidity (konveksite) kavramlarına benzer 2 parametre (diameter equivalent circle ve area konveks hull) değerlendirilmiş olup her iki kavramın da FA ve FK grupları arası farklılık gösterdiği ve tanıda yardımcı olabileceğı bildirilmiştir[182]. Bizim çalışmamızda tüm gruplar eccentricity (ovak-yuvarlak) lık bakımından yakın değeri göstermekte olup gruplar arasında fark görülmemiştir. Gruplar nükleer membran düzensizliği ile ilgili olarak border smoothness (sınır düzensizliği) ve solidity (girintili-çıkıntılı olma) bakımından değerlendirilmişlerdir. En fazla border smoothness (sınır düzensizliği) gösteren grup PTK'dır. Gruplar en

düzensiz sınırlıdan en düzenli sınıra sahip olana doğru PTK>İFVTPK>NIFTP>AN>FK>FA şeklinde sıralanmıştır. PTK grubu ile daha az girinti çıkıntıya sahip olan FK ve FA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). NIFTP ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da yine İFVTPK ve PTK ile FA, FK ve AN grupları arasında yer aldığı izlenmiştir.

Gruplar arasında solidity (konveksite) değerleri yönünden yapılan incelemede grupların en az konveks olan yani en çok girinti çıkıntıya sahip olana doğru PTK>İFVTPK>NIFTP>AN>FK>FA şeklinde sıralanmışlardır. PTK grubu ile en az girinti çıkıntıya sahip olan FK, FA ve AN grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). NIFTP'in ise yine İFVTPK ve PTK ile FA, FK ve AN grupları arasında yer aldığı izlenmiştir.

Çalışmamızda Teseleni-Balafouta ve arkadaşlarının bulgularına benzer şekilde AN ve FA grupları arasında nükleer alan bakımından fark bulunmamıştır[189].

Günlük pratikte sitoloji materyallerinin değerlendirilmesinde boyut, şekil farkı ve tümör hücrelerinin nükleer kromatin paterninden oluşan 'nükleer atipi' kullanılmaktadır[143]. Bu değerlerden özellikle nükleer kromatin paterni sitolojik tanıdaki en önemli diagnostik belirteç olmakta birlikte nükleer şekil ve boyuta göre hem değerlendirmesi daha zor hem de çok subjektif olan bir kriterdir. Papiller düşüşe neden olan papiller karsinomun tanısı nispeten kolay iken[125] papiller düşüş yapmayan ve papiller karsinoma göre daha ince kromatine sahip

lezyonlarda değerlendirme zorlaşmaktadır[190]. Shin-ichi Murata ve arkadaşlarının yaptığı morfometrik çalışmada nükleer kromatin paterninin sitolojik tanıda çok önemli olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmaya göre PTK grubu AN ve FA grubuna göre belirgin kontrast gösterirken (benign gruplara göre daha granüler görüldüğü) FK grubunun ise tam tersine AN ve FA'ya göre çok daha az kontrastlanma gösterdiği (benign gruplara göre daha monoton olduğu) görülmüştür

Adenomatöz guatr, FA, FK ve PTK gruplarında kontrastı ölçerek morfometrik olarak karşılaştıran bir çalışmaya göre PTK'nın diğer gruplara göre kontrast bakımından belirgin farklı olduğu bildirilmiştir[191]. Bizim çalışmamızda da gruplar homogeneity (granülarite) bakımından en çok heterojen olandan homojene doğru $PTK > İFVTPK > NIFTP > FK > AN > FA$ şeklinde sıralanmıştır. En heterojen grup olan PTK grubu ile FA ve AN grupları arasında ve İFVTPK grubu ile FA grubu arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). NIFTP İFVTPK ve PTK'dan farklı olarak FA, FK, AN grubuna yakın değerler göstermiştir. İFVPK ve PTK'da daha heterojen ve granüler görünüm mevcut olup İFVPK ile FA arasında, ayrıca PTK ile FA ve AN grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Literatür taraması sonuçlarına göre nükleer morfolojik parametreleri NIFTP, İFVPK, PTK, FA, FK ve AN gruplarının tamamını pixel cinsinden karşılaştıran bir çalışma mevcut değildir.

Tüm bu gözden geçirme ile pek çok çalışma ve vaka sunumlarında belirtildiği gibi FVPTK'nın çok çeşitli sitomorfolojik özellikler gösterdiği açıktır. Bu çeşitlilik tanı vermeyi zorlaştırmaktadır.

Morfometrik analiz rutin patoloji pratiğinde kullanılmamaktadır Ancak yarı-otomatik ve tam otomatik görüntü analiz sistemleri mevcuttur. Bu sistemler pahalı olsa da en azından arada kalınan vakalar için kullanılması düşünülebilir. Çalışmamızda kullandığımız morfometrik inceleme yöntemi geliştirmeye açık bir yöntem olup daha ileri çalışmalarla herkesin kullanacağı bir sistem haline getirilebilir.

6 SONUÇLAR

1. Toplam 132 vakanın 38'i (%28,8) papiller özellikler gösteren non-invaziv folliküler tümör (NIFTP), 21'i (%15,9) İFVPTK, 24' ü (%18,2) klasik PTK, 19'u (%14,4) FA, 10'u (%7,6) FK ve 20'si (%15,2) AN'ye ait sitolojilerdir.
2. Yapılan değerlendirmede adenomatöz nodül grubundan 17 vaka (%85) benign/nonneoplastik tanısı almıştır. Bu değer sitolojide çoğunlukla FN/FNŞ, MS veya malign tanısı alan NIFTP, İFVPTK, PTK ve FK grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).
3. AN ve FK gruplarına bizim bölümümüzde verilen sitolojik tanımlar farklılık göstermektedir. Sitolojik olarak AN daha çok Bethesda II (non-neoplastik) tanısı alırken FK'ye daha çok FN/FNŞ tanısı verilmektedir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

4. Gruplar arasında; papiller düşüş yönünden papiller karsinom grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).
5. Granülarite değerlendirildiğinde homojen nükleuslara sahip olan ve granülarite içermeyen AN grubu ile granülaritenin yüksek oranlarda izlendiği NIFTP, İFVPTK, PTK, FK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). NIFTP ile PTK grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).
6. Sitolojik olarak çok benzer özellikler içeren ve ayrımları histopatolojik olarak kapsüler veya vasküler invazyona dayanan FA ve FK grupları arasında granülarite ve fibröz doku varlığı bakımından anlamlı fark mevcuttur. FK, FA' ya göre daha granüler olup daha fazla fibröz doku içermektedir ($p<0,05$).
7. Benzer sitolojik özellikler içeren ve benign grupta yer alan FA ve AN grupları arasında FA'nın daha fazla molding göstermesi, daha elonge nükleuslara sahip olması ve nükleer membran düzensizliği içermesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bu özelliklere dikkat edilerek tedavisi cerrahi olan FA ile tedavisi çoğunlukla izlem olan AN ayrımı yapılabilir.
8. NIFTP hem sitolojik özellikler, hem morfometrik özellikleri bakımından İFVTPK ve PTK grubu yerine FK, FA ve AN grubuna daha yakın özellikler göstermektedir.

9. FK, NIFTP'ten daha belirgin mikrofolliküler patern göstermekte olup, belirgin fibröz doku ve anizonükleoz içermesi (monoton olmaması) ve İNSİ içermemesi ile NIFTP'ten ayrılabilir ($p<0,05$).
10. Düşük dereceli neoplaziler olan FA ve NIFTP arasında morfolojik olarak farklılıklar izlenmiştir. NIFTP daha iri, elonge, granüler, nükleer çentiklenme ve İNSİ içeren hücrelere sahipken; FA belirgin makrofolliküler yapılanma içermekte, anizonükleoz ve molding göstermekte ve kolloid içermemektedir. Bu bulgular bu iki antiteyi ayırmada anlamlı parametreler olarak bulunmuştur ($p<0,05$).
11. Yapılan değerlendirmede FK'nın AN grubuna göre daha selüler görünümde olduğu, mikrofolliküler patern gösteren gevşek koheziv gruplar yaptığı, fibröz doku ve 3 boyutlu düşüş içerdiği izlenmiş olup ayrıca granüler görünümde, nükleer çentiklenme içeren, elongasyon gösteren ve molding yapan hücrelerden oluştuğu izlenmiştir ($p<0,05$).
12. AN ile NIFTP'in ayrımı önemlidir. NIFTP daha koheziv ve monoton gruplar oluşturmakta olup iri ve granüler görünümde, nükleer membranı düzensiz olan, molding ve elongasyon içeren hücrelerden oluşmakta, nükleer çentiklenme ve İNSİ içermektedir. Yaymaların bu özellikler bakımından dikkatlice incelenmesi gerekmektedir.
13. NIFTP grubu ile PTK grubu hem sitolojik, hem morfometrik hem de moleküler özellikler bakımından farklıdır. Gruplar arasında granülarite, kohezyon, papiller düşüş paterni, mikrofolliküler yapılanma, üç boyutlu düşüş ve skuamoid sitoplazma varlığı yönünden anlamlı olarak farklı

olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). PTK, NIFTP grubuna göre daha granüler görünümde, daha fazla papiller düşüş paterni göstermektedir, sıkı koheziv gruplar yapmakta daha sık üç boyutlu düşüş göstermekte ve skuamoid sitoplazmalı hücreler içermektedir. NIFTP ise PTK grubuna göre daha sık mikrofolliküler yapılanma göstermektedir.

14. NIFTP grubu ile FK arasında inklüzyon, mikrofolliküler yapılanma, fibröz doku ve anizonükleoz parametreleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). NIFTP, FK grubuna göre belirgin inklüzyon içermekte olup FK ise belirgin mikrofolliküler yapılanması, belirgin fibröz doku içermesi ve anizonükleoz ile NIFTP'ten ayrılmaktadır.

15. İFVTPK ve PTK grubu vakalar neredeyse tüm parametrelerde benzerlik göstermekte olup PTK'nın daha fazla papiller düşüş paterni yapması ve belirgin molding göstermesi ile ayrılabilirler. Bu parametrelerdeki farklılıklar gruplar arası anlamlıdır ($p<0,05$).

16. Çalışmamızın nükleer morfolometri kısmında hücrenin alanı (area), nükleer kromatin paterni (homogeneity) nükleer sınır düzensizliği (border smoothness), ovallik-dairesellik (eccentricity), konveksite (solidity) ve nükleer çevre uzunluğu (perimeter) olmak üzere 6 parametre incelenmiştir.

17. Vaka grupları morfolometrik olarak area (alan) bakımından en büyükten en küçüğe doğru İFVTPK>PTK>FK>NIFTP>FA>AN şeklinde sıralanmıştır. Büyük alana sahip olan İFVTPK ile FA ve AN grupları arasında ve PTK ile AN grupları arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,005$). NIFTP grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış

olmasına rağmen, NIFTP vakalarının alan bakımından FK ve FA arasında kaldığı izlenmiş olup İFVTPK ve PTK'dan farklı olduğu görülmüştür.

18. Vakaların morfometrik olarak perimetre (nükleer çevre) bakımından sıralanması en büyükten en küçüğe doğru PTK>İFVTPK>FK>NIFTP>AN>FA şeklindedir. En büyük nükleer çevreye sahip olan İFVTPK ve PTK grupları ile nükleer çevreleri küçük olan FA ve AN grupları arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,005$). NIFTP grubu ile diğer gruplar arasında yine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olmasına rağmen, NIFTP vakaların alan bakımından FK, FA ve AN gruplarına yakın olduğu ve İFVTPK ve PTK'dan farklı olduğu görülmüştür.

19. Morfometrik çalışmada en fazla border smoothness (sınır düzensizliği) gösteren grup PTK'dır. Gruplar en düzensiz sınırlıdan en düzenli sınıra sahip olana doğru PTK>İFVTPK>NIFTP>AN>FK>FA şeklinde sıralanmıştır. PTK grubu ile daha az girinti çıkıntıya sahip olan FK ve FA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). NIFTP ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da NIFTP'ın yine İFVTPK ve PTK ile FA, FK ve AN grupları arasında yer aldığı izlenmiştir.

20. Gruplar arasında morfometrik olarak solidity (konveksite) değerleri yönünden yapılan incelemede grupların en az konveks olan yani en çok girinti çıkıntıya sahip olana doğru PTK>İFVTPK>NIFTP>AN>FK>FA şeklinde sıralanmışlardır. PTK grubu ile en az girinti çıkıntıya sahip olan

FK, FA ve AN grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). NIFTIP'in ise yine İFVTPK ve PTK ile FA, FK ve AN grupları arasında yer aldığı izlenmiştir.

21. Gruplar morfometrik olarak homogeneity (granülarite) bakımından en çok heterojen olandan homojene doğru $PTK>İFVTPK>NIFTIP>FK>AN>FA$ şeklinde sıralanmıştır. En heterojen grup olan PTK grubu ile FA ve AN grupları arasında ve İFVTPK grubu ile FA grubu arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). NIFTIP, İFVYPK ve PTK den farklı olarak FA, FK, AN grubuna yakın değerler göstermiştir.
22. Çalışmamızda NIFTIP ile İFVTPK arasında morfolojik veya morfometrik olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu konudaki çalışmalar devam etmelidir.
23. Çalışmamızda yaş, cinsiyet, lob, morfolojik olarak; üst üste düşüş, makrofaj, lenfosit, dev hücre, Hürthle hücresi, periferik palizatlanma, sitoplamik vakuol ve psammom cismi, morfometrik olarak ise eccentricity (ovallık-dairesellik) bakımından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir.
24. Son zamanlarda ortaya atılmış düşük malignite potansiyeli içeren ve tartışılan bir antite olan NIFTIP'in morfometrik olarak PTK ve İFVTPK'dan çok FA, FK ve AN grubuna yakın olduğu tüm morfometrik parametrelerde izlenmiştir. Bu bulgu NIFTIP'in moleküler özellikleri ile benzerlik göstermektedir.

25. Morfometrik olarak area (nükleer alan) ve perimetre (nükleer  evre) bakımından AN grubu ile İFVTPK grupları arasında anlamlı fark mevcuttur ($p<0,05$).
26. Morfometrik incelemede AN grubu ile PTK grubu arasında area (nükleer alan) ve perimetre (nükleer  evre), homogeneity (homojenite) ve solidity (girintili çıkıntılı olma) parametreleri bakımından anlamlı fark mevcuttur ($p<0,05$).
27. Morfolojik olarak göz ile seçilen granülarite kavramı ile morfometrik olarak ölçülen homogeneity (homojenite, granülarite) benzer izlenmiştir.
28. NIFTP'in preoperatif tanısının morfometriyle yapılıp yapılamayacağının araştırılmasında NIFTP grubu vakaların tiroidin folliküler paterndeki diğer lezyonları ile ayırımı yapılamamıştır.
29. Morfometrik parametrelerin incelenmesinde NIFTP, FN grubu (FA, FK, AN) ile invaziv grup (İFVTPK, PTK) arasında yer almaktadır. İncelenen morfometrik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemi  olsa da NIFTP, İFVTPK'dan farklı değerlere sahiptir.
30. Morfometrik analiz rutin patoloji pratiğinde kullanılmamaktadır ancak çalışmamızda kullandığımız morfometrik inceleme yöntemi geliştirmeye açık bir yöntem olup daha ileri çalışmalarla herkesin kullanacağı bir sistem haline getirilebilir.

7 ÖZET

TİROİDİN FOLLİKÜLER PATERNDEKİ LEZYONLARI VE KLASİK TİROİD PAPİLLER KARSİNOMUN AYIRICI TANISINDA SİTOLOJİK ÖZELLİKLERİN VE NÜKLEER YAPI ANALİZLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tiroid sitolojisinde tanı açısından en problemli vaka grubu folliküler varyant papiller karsinomdur (FVPTK). FVPTK histopatolojik olarak da kendi içinde heterojen bir gruptur: İnvaziv enkapsüle FVPTK, non invaziv enkapsüle FVPTK ve invaziv non enkapsüle FVPTK. FVPTK'ya sitolojide tanı vermek zordur ve tiroidin folliküler patern yapan benign (folliküler adenom, adenomatöz nodül) ve malign (folliküler karsinom) antiteleri ile ciddi tanı zorluğu yaratmaktadır. Sitolojinin net tanı koyamadığı ve Bethesda raporlama sistemine göre çoğu zaman “Önemi belirsiz atipi (AUS), folliküler neoplazi veya benign tanısı almakta olan FVTPK tanısında moleküler çalışmalar da yardımcı olamamaktadır. Çünkü enkapsüle FVPTK ile folliküler adenom (FA) ve folliküler karsinom (FK) benzer moleküler özelliklere sahiptir.

Son dönemdeki çalışmalar hastaları fazla tanı ve gereksiz fazla tedaviden korumayı amaçlayan yeni bir isimlendirme, papiller benzeri nükleer özellikler içeren non-invaziv folliküler tiroid neoplazisi, NIFTP, üzerinde yoğunlaşmaktadır. Yapılan araştırmalar folliküler bir lezyon olan NIFTP'nin sitolojik olarak klasik PTK ve folliküler neoplazilerden ayrı bir antite olduğunu göstermektedir.

Bu tez çalışmasında tiroidin folliküler paterndeki lezyonları ve klasik PTK'nın sitolojik özellikleri incelenmiş ve morfometrik çalışma ile nükleer yapı analizleri karşılaştırılmış olup gruplar arasındaki farklılıklar araştırılmıştır.

2008- 2016 yılları arasında GÜTF Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenmiş ve histopatolojik olarak tanısı tiroidektomi materyallerinde doğrulanmış olan 132 hastanın (38 adet NIFTP, 21 adet İFVTPK, 24 adet klasik PTK, 19 adet FA, 10 adet FK ve 20 adet AN) sitoloji materyalleri incelenmiştir. Bunların PAP, Diff qwik ve H&E boyalı sitoloji lamplarındaki hücrelerin selülarite, kohezyon durumu, kolloid olup olmaması, papiller düşüş paterni, üstüste düşüş, nükleer boyut, nükleer membran düzensizliği, nükleer çentiklenme, intrasitoplazmik pseudoinklüzyon, kromatin yapısı (granülarite), nükleol belirginliği, mikro/makrofolliküler patern, dev hücre ve fibröz doku varlığı, lenfosit sayısı, Hürthle hücresi ve makrofaj varlığı, 'nükleer molding' ve üç boyutlu düşüşleri "var, yok, az/ seyrek, hafif" olarak 28 parametre ile değerlendirilmiştir.

Ayrıca her gruptan 10'ar vakaya ait PAP camlarından 30'ar hücre seçilerek nükleus alanı, çevresi, şekli (eliptik/yuvarlak), konveksliği (girinti çıkıntı), nükleer kontur düzensizliği ve kromatin homojenitesi morfometrik olarak nükleer yapı analizi ile ölçülmüştür.

Elde edilen sonuçlara göre tiroidin folliküler patern yapan lezyonları ve PTK morfolojik olarak farklı özellikler içermektedir. Özellikle papiller düşüş paterni PTK için çok spesifiktir. Buna karşılık folliküler paterndeki lezyonlar ağırlıklı olarak mikrofolliküler patern içermektedir.

PTK, NIFTP grubundan farklı olarak papiller düşüş paterni gösteren, sıkı koheviz gruplardan oluşmakta, daha sık üç boyutlu düşüş göstermektedir,

skuamoid sitoplazmalı hücreler içermektedir ve hücrelerin kromatin paterni granülerdir.

PTK ve İFVTPK grubu vakaları neredeyse tüm parametrelerde benzerlik göstermekte olup İFVTPK vakalarının PTK'nın hemen tüm özelliklerini biraz daha az miktarda içermektedir. PTK'nın daha fazla papiller düşüş paterni yapması ve belirgin molding göstermesi ile bu vaka grupları ayrılabilirler. Bu parametrelerdeki farklılıklar gruplar arası anlamlıdır ($p<0,05$). Ancak NIFTP ile İFVTPK arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

FK, NIFTP'ten daha belirgin mikrofolliküler patern göstermekte olup, belirgin fibröz doku ve anizonükleoz içermesi (monoton olmaması) ve İNSİ içermemesi ile NIFTP'ten ayrılabilir ($p<0,05$).

FK vakalarında diğer gruplara göre belirgin fibröz doku varlığı izlenmiş olup bu bulgu diğer gruplar ile ayırmda anlamlı istatistiksel farka neden olmaktadır ($p<0,05$). FK vakalarının çoğunda izlenen fibröz doku varlığının sebebi kalın fibröz kapsül içermesidir. Bu özellik sitolojik olarak FA'dan ayırımında yardımcı bir özellik olarak kullanılabilir.

Sitolojik olarak NIFTP, FA ve AN'ye göre belirgin artmış granülarite göstermekte olup bu antitelerin ayırımında nükleer boyut, nükleer çentiklenme, inklüzyon, molding, elongasyon ve anizonükleoz bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir($p<0,05$). Bu her ikisi de kapsüllü ve non-invaziv neoplaziler olan NIFTP ve FA ayırımının sitolojiden yapılabileceğini göstermektedir.

Benzer sitolojik özellikler içeren ve benign grupta yer alan FA ve AN grupları arasında FA'nın daha fazla molding göstermesi, daha elonge nükleuslara sahip olması ve nükleer membran düzensizliği içermesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Sitolojik ve morfolojik özelliklerde belirgin fark içermeyen bu vakalarda bu 3 önemli özelliğin görülmesi hasta yaklaşımını belirleyebilir ve tedavisi cerrahi olan FA ile tedavisi çoğunlukla izlem olan AN ayrımında kullanılabilir.

Nükleer kromatin paterni PTK ve folliküler lezyonların ayırıcı tanısında tanısal kriterler içinde değerlendirilmesi gereken bir parametredir. Granülarite değerlendirildiğinde AN'nin homojen nükleuslara sahip olduğu ve granülarite içermediği ancak NIFTP, İFVPTK, PTK, FK gruplarında granülaritenin yüksek oranlarda izlendiği görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Morfolojik olarak göz ile seçilen granülarite kavramı ile morfometrik olarak ölçülen homogeneity (homojenite, granülarite) benzer izlenmiştir. Sitolojik olarak subjektif olan bu parametrenin objektif olarak değerlendirilmesi mümkün olup, folliküler karsinom ile adenomatöz nodül ayrımında yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir.

Morfometrik incelemede PTK ve İFVTPK en büyük alan ve nükleer çevreye sahip olan, nükleer kontürleri en düzensiz olan ve nükleer heterojenitesi en fazla olan gruplardır. Buna karşılık en küçük olan, en az nükleer sınır düzensizliği içeren ve nükleer kromatini homojen olan gruplar FA ve AN'dir.

Çalışmamızda morfometrik olarak PTK ile AN arasında nükleer alan, nükleer çevre, girintili-çıkıntılı olma ve nükleer kromatin paterni açısından

anlamalı fark izlenmiştir. İFVTPK ve AN grubuna arasında ise nükleer alan ve nükleer çevre bakımından anlamalı fark görölmüştür ($p<0,05$).

NIFTP morfometrik özellikleri bakımından tüm parametrelerde invaziv grup (İFVTPK ve PTK) ile FN grubu (FK, FA ve AN) arasında yer almakta ve FN grubuna daha yakın özellikler göstermektedir. İncelenen morfometrik parametrelerde NIFTP ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamalı fark izlenmemiş olsa da NIFTP'ın İFVTPK'dan farklı özellikler gösterdiği izlenmiştir.

NIFTP sitoloji yaymalarında baskın olarak mikrofolliküler patern içermesiyle folliküler neoplazilere benzeyen ve klasik PTK'nın nükleer özelliklerini ona göre daha az miktarda içeren bir antitedir. Folliküler neoplazilerden farklı olarak intranükleer inklüzyon ve daha belirgin granülarite içermekte ancak fibröz doku ve anizonükleoz göstermemektedir.

Bu tez çalışması ile yukarıdaki bulgulara ek olarak literatürde sitolojik ve moleküler özellikler bakımından PTK ile FA/FN grubu arası özellikler içerdği gösterilmiş olan NIFTP'ın morfometrik olarak invaziv grup (İFVTPK ve PTK) ile FN grubu (FK, FA ve AN) arasında yer aldığı ve FN grubuna daha yakın özellikler gösterdiği görölmüştür. NIFTP ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamalı fark izlenmemiş olsa da NIFTP'ın İFVTPK'dan farklı özellikler gösterdiği izlenmiştir. Bu konu ile ilgili çalışmalar devam etmelidir.

8 SUMMARY

COMPARISON OF CYTOLOGICAL CHARACTERISTICS AND NUCLEAR STRUCTURE ANALYSIS OF THE THYROID'S FOLLICULAR PATTERNED LESIONS AND CLASSICAL PAPILLARY THYROID CARCINOMA

The most problematic cases in thyroid cytology is follicular variant papillary thyroid carcinoma (FVPTC). FVPTC is a heterogeneous group histopathologically as: Invasive encapsulated FVPTC, non-invasive encapsulated FVPTC and invasive non-encapsulated FVPTC. Cytologic diagnosis of FVPTC is a challenge because it causes diagnostic difficulties between benign (follicular adenoma, adenomatous nodule) and malignant (follicular carcinoma) follicular patterned thyroid lesions. Cytologic diagnosis of FVPTC is mostly "atypia of unknown significance" (AUS), follicular neoplasm (FN) or benign according to the Bethesda reporting system and molecular studies are not helpful in the differential diagnosis. Because encapsulated FVPTC, follicular adenoma (FA) and follicular carcinoma (FC) have similar molecular changes like as RAS mutations in nearly 40% of patients.

Recent studies have focused on a new nomenclature NIFTP (noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features) aimed at protecting patients from overdiagnosis and overtreatment. The investigations show that the follicular lesion, NIFTP, is cytologically different from classical PTC and follicular neoplasms.

In this study, the cytologic features of the follicular patterned lesions of thyroid and classical PTC were examined and morphometric nuclear structure analyzes was done. The differences between the groups were compared.

132 patients' cytologic and histopathologic slides (38 NIFTP, 21 IFVPTC, 24 classic PTC, 19 FA, 10 FC and 20 AN) diagnosed between 2008 and 2016 at the Pathology Department of Gazi University Medical Faculty were retrieved from the archive. Their histopathologic confirmation in thyroidectomy specimens were done by two pathologists. The PAP and Diff qwik stained cytology slides were evaluated for 28 parameters as "absent, exist, or rare / mild (<5% of cells)": Cellularity, cohesion status, colloid, papillary configuration, overlapping, nuclear size, nuclear membrane irregularity, nuclear groove, intracytoplasmic pseudoinclusion, presence of giant cell and fibrous tissue, nucleoli, macro/microfollicular pattern, presence of Hürthle cells, lymphocyte and macrophage, nuclear molding and three dimensional clusters.

In addition, 30 cells were selected from 10 cases of each group which were stained with PAP for nuclear morphometric and texture analysis. Nuclear area, circumference, shape (elliptical / round), convexity, nuclear contour irregularity and chromatin homogeneity were measured morphometrically by nuclear structure analysis.

According to the results obtained, the follicular patterned thyroid lesions and PTC have cytomorphologically different features. Especially the papillary configuration is very specific for PTC. In contrast, the follicular lesions

predominantly contain microfollicular pattern. Unlike the NIFTP group, PTC is composed of tightly cohesive groups with a papillary configuration, shows more frequent three-dimensional structures and has squamoid cytoplasm and the cells have granular chromatin pattern.

The PTC and IFVPTC group cases are similar in almost all parameters and the IFVPTC cases contain almost all the features of the PTC in a slightly lesser amount. These groups of cases can be distinguished by the fact that PTC has more papillary configuration pattern and marked molding. The differences in these parameters were significant between the groups ($p < 0.05$). However, no significant difference was found between NIFTP and IFVPTC.

FC shows more distinct microfollicular pattern than NIFTP and can be distinguished from NIFTP by significant fibrous tissue and anisonucleosis (non-monotonous) and INCI ($p < 0.05$).

Significant fibrous tissue presence was observed in FC cases compared to other groups and this finding caused a significant statistical difference in differentiation from other groups ($p < 0.05$).

The presence of fibrous tissue in the majority of FC cases is due to the thick fibrous capsule. This feature can be used cytologically as a helpful feature in differentiation from FA.

Significantly increased granularity was observed cytologically between NIFTP and FA and AN, and statistically significant differences were observed in terms of nuclear size, nuclear groove, inclusion, molding, elongation and

anisonucleosis ($p < 0.05$). This demonstrates that both NIFTP and FA, which are both encapsulated and non-invasive neoplasms, can be differentiated cytologically.

Between the benign groups FA and AN, which has similar cytologic features, a statistically significant difference was found in having more molding, more elongated nuclei, and more nuclear membrane irregularity ($p < 0.05$). The presence of these 3 important features in these cases, which have no significant difference in cytologic and morphological characteristics, can determine the patient's treatment with surgery in FA or follow up as in AN.

Nuclear chromatin pattern is a parameter that should be evaluated as a diagnostic criteria in the differential diagnosis of PTC and follicular lesions.

When the granularity was evaluated, it was found that AN had homogeneous nuclei and did not have granularity. Granularity was observed at high rates in NIFTP, IFVPTC, PTC, FC groups. This difference was statistically significant ($p < 0.05$). The morphometrically measured homogeneity (homogeneity, granularity) was observed similar to the concept of eye selected granularity. This cytologically subjective parameter can be evaluated objectively and it can be used as an adjunct parameter in the differentiation of FC and AN.

In the morphometric study, PTC and IFVPTC cells have the largest area and nuclear perimeter, with the most irregular nuclear contours and the highest nuclear heterogeneity. However the smallest cell groups with minimal nuclear border irregularity and homogeneous nuclear chromatin are FA and AN.

In our study, there was a significant difference between the PTC and AN morphometrically in terms of nuclear area, nuclear perimeter, solidity and nuclear chromatin pattern. There was a significant difference between the IFVPTC and AN groups in terms of nuclear area and nuclear perimeter ($p < 0,05$).

In terms of morphometric features NIFTP is located between invasive group (IFVPTC and PTC) and FN group (FC, FA and AN) for all parameters and has more close features to FN group. Although no statistically significant difference was observed between the NIFTP and other groups in terms of morphometric parameters, it was observed that NIFTP showed different characteristics from IFVPTC and classical PTC.

NIFTP is an entity that resembles follicular neoplasms with predominantly microfollicular pattern and it has the nuclear features of the classical PTC in lesser amounts. Unlike follicular neoplasms, NIFTP has intranuclear inclusion and marked granularity but it does not show fibrous tissue and anisonucleosis.

In the literature, it was observed that the NIFTP has cytologic and molecular characteristics between PTC and FA / FN group. In our study NIFTP was morphometrically located between the invasive group (IFVPTC and PTC) and the FN group (FC, FA and AN) and showed more similar features to the FN group. Although there was no statistically significant difference between NIFTP and other groups, it was observed that NIFTP showed different characteristics from IFVPTC. Studies on this subject should continue.

9 KAYNAKLAR

1. Ali, S.Z. and E. Cibas, *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes*. 2010: Springer US.
2. Lin, H.S., et al., *Follicular variant of papillary carcinoma: the diagnostic limitations of preoperative fine-needle aspiration and intraoperative frozen section evaluation*. Laryngoscope, 2000. **110**(9): p. 1431-6.
3. Rivera, M., et al., *Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns*. Mod Pathol, 2010. **23**(9): p. 1191-200.
4. Mills, S.E., *Histology for pathologists*. 4th ed. 2012, Philadelphia, Pa. ; London: Lippincott Williams & Wilkins. xxi, 1331 p.
5. Heimann, P., *Ultrastructure of human thyroid. A study of normal thyroid, untreated and treated diffuse toxic goiter*. Acta Endocrinol (Copenh), 1966. **53**: p. Suppl 110:1+.

6. Kameda, Y., et al., *Innervation of the C cells of chicken ultimobranhial glands studied by immunohistochemistry, fluorescence microscopy, and electron microscopy*. American Journal of Anatomy, 1988. **182**(4): p. 353-368.
7. Klinck, G.H., J.E. Oertel, and T. Winship, *Ultrastructure of normal human thyroid*. Lab Invest, 1970. **22**(1): p. 2-22.
8. Marqusee, E., et al., *Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease*. Ann Intern Med, 2000. **133**(9): p. 696-700.
9. Hagag, P., S. Strauss, and M. Weiss, *Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules*. Thyroid, 1998. **8**(11): p. 989-95.
10. Mitchell, J. and S. Parangi, *The thyroid incidentaloma: an increasingly frequent consequence of radiologic imaging*. Semin Ultrasound CT MR, 2005. **26**(1): p. 37-46.
11. Jin, J. and C.R. McHenry, *Thyroid incidentaloma*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. **26**(1): p. 83-96.

12. Cooper, D.S., et al., *Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. *Thyroid*, 2009. **19**(11): p. 1167-214.
13. Hegedus, L., *Clinical practice. The thyroid nodule*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(17): p. 1764-71.
14. Papini, E., et al., *Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. **87**(5): p. 1941-6.
15. DeLellis, R.A., *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. 2004: IARC Press.
16. Vickery, A.L., Jr., et al., *Papillary carcinoma*. *Semin Diagn Pathol*, 1985. **2**(2): p. 90-100.
17. Cheung, C.C., et al., *Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma*. *Mod Pathol*, 2001. **14**(4): p. 338-42.
18. Miettinen, M. and P. Karkkainen, *Differential reactivity of HBME-1 and CD15 antibodies in benign and malignant thyroid tumours. Preferential reactivity with malignant tumours*. *Virchows Arch*, 1996. **429**(4-5): p. 213-9.

19. Baloch, Z.W., et al., *Differential expression of cytokeratins in follicular variant of papillary carcinoma: an immunohistochemical study and its diagnostic utility*. Hum Pathol, 1999. **30**(10): p. 1166-71.
20. Bongarzone, I., et al., *RET/NTRK1 rearrangements in thyroid gland tumors of the papillary carcinoma family: correlation with clinicopathological features*. Clin Cancer Res, 1998. **4**(1): p. 223-8.
21. Santoro, M., et al., *Ret oncogene activation in human thyroid neoplasms is restricted to the papillary cancer subtype*. J Clin Invest, 1992. **89**(5): p. 1517-22.
22. Bongarzone, I., et al., *Age-related activation of the tyrosine kinase receptor protooncogenes RET and NTRK1 in papillary thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(5): p. 2006-9.
23. Fenton, C.L., et al., *The ret/PTC mutations are common in sporadic papillary thyroid carcinoma of children and young adults*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(3): p. 1170-5.
24. Bounacer, A., et al., *High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation*. Oncogene, 1997. **15**(11): p. 1263-73.

25. Rabes, H.M., et al., *Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191 post-chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic, and clinical implications*. Clin Cancer Res, 2000. **6**(3): p. 1093-103.
26. Musholt, T.J., et al., *Prognostic significance of RET and NTRK1 rearrangements in sporadic papillary thyroid carcinoma*. Surgery, 2000. **128**(6): p. 984-93.
27. Ezzat, S., et al., *Prevalence of activating ras mutations in morphologically characterized thyroid nodules*. Thyroid, 1996. **6**(5): p. 409-16.
28. Kimura, E.T., et al., *High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma*. Cancer Res, 2003. **63**(7): p. 1454-7.
29. Nikiforova, M.N., et al., *BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(11): p. 5399-404.

30. Chem, K.T. and J. Rosai, *Follicular variant of thyroid papillary carcinoma: a clinicopathologic study of six cases*. Am J Surg Pathol, 1977. **1**(2): p. 123-30.
31. Jung, C.K., et al., *The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(2): p. E276-85.
32. Lupi, C., et al., *Association of BRAF V600E mutation with poor clinicopathological outcomes in 500 consecutive cases of papillary thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(11): p. 4085-90.
33. Yu, X.M., et al., *Follicular variant of papillary thyroid carcinoma is a unique clinical entity: a population-based study of 10,740 cases*. Thyroid, 2013. **23**(10): p. 1263-8.
34. Zidan, J., et al., *Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical features, prognostic factors, treatment, and survival*. Cancer, 2003. **97**(5): p. 1181-5.
35. Lloyd, R.V., et al., *Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2004. **28**(10): p. 1336-40.

36. Elsheikh, T.M., et al., *Interobserver and intraobserver variation among experts in the diagnosis of thyroid follicular lesions with borderline nuclear features of papillary carcinoma*. Am J Clin Pathol, 2008. **130**(5): p. 736-44.
37. Liu, J., et al., *Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity*. Cancer, 2006. **107**(6): p. 1255-64.
38. LiVolsi, V.A. and Z.W. Baloch, *Follicular neoplasms of the thyroid: view, biases, and experiences*. Adv Anat Pathol, 2004. **11**(6): p. 279-87.
39. Chan, J., *Strict criteria should be applied in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma*. Am J Clin Pathol, 2002. **117**(1): p. 16-8.
40. Williams, E.D., *Guest Editorial: Two Proposals Regarding the Terminology of Thyroid Tumors*. Int J Surg Pathol, 2000. **8**(3): p. 181-183.
41. Suster, S., *Thyroid tumors with a follicular growth pattern: problems in differential diagnosis*. Arch Pathol Lab Med, 2006. **130**(7): p. 984-8.

42. Sahoo, S., et al., *Cytokeratin 19 immunoreactivity in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma: a note of caution*. Am J Clin Pathol, 2001. **116**(5): p. 696-702.
43. Cerilli, L.A., et al., *Interpretation of RET immunostaining in follicular lesions of the thyroid*. Am J Clin Pathol, 2002. **118**(2): p. 186-93.
44. Weber, F., et al., *Genetic classification of benign and malignant thyroid follicular neoplasia based on a three-gene combination*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(5): p. 2512-21.
45. Baloch, Z.W. and V.A. LiVolsi, *The quest for a magic tumor marker: continuing saga in the diagnosis of the follicular lesions of thyroid*. Am J Clin Pathol, 2002. **118**(2): p. 165-6.
46. Adeniran, A.J., et al., *Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas*. Am J Surg Pathol, 2006. **30**(2): p. 216-22.
47. Xu, B. and R. Ghossein, *Encapsulated Thyroid Carcinoma of Follicular Cell Origin*. Endocr Pathol, 2015. **26**(3): p. 191-9.

48. Hirokawa, M., et al., *Observer variation of encapsulated follicular lesions of the thyroid gland*. Am J Surg Pathol, 2002. **26**(11): p. 1508-14.
49. Shi, X., et al., *Differential Clinicopathological Risk and Prognosis of Major Papillary Thyroid Cancer Variants*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(1): p. 264-74.
50. Widder, S., et al., *A pathologic re-review of follicular thyroid neoplasms: the impact of changing the threshold for the diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma*. Surgery, 2008. **144**(1): p. 80-5.
51. Piana, S., et al., *Encapsulated well-differentiated follicular-patterned thyroid carcinomas do not play a significant role in the fatality rates from thyroid carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2010. **34**(6): p. 868-72.
52. Vivero, M., S. Kraft, and J.A. Barletta, *Risk stratification of follicular variant of papillary thyroid carcinoma*. Thyroid, 2013. **23**(3): p. 273-9.
53. Kakudo, K., et al., *Encapsulated papillary thyroid carcinoma, follicular variant: a misnomer*. Pathol Int, 2012. **62**(3): p. 155-60.
54. Lubitz, C.C., et al., *Annual financial impact of well-differentiated thyroid cancer care in the United States*. Cancer, 2014. **120**(9): p. 1345-52.

55. Nikiforov, Y.E., et al., *Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors*. JAMA Oncol, 2016. **2**(8): p. 1023-9.
56. Maletta, F., et al., *Cytological features of "noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features" and their correlation with tumor histology*. Hum Pathol, 2016. **54**: p. 134-42.
57. Franceschi, S., et al., *A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases*. Cancer Causes Control, 1999. **10**(6): p. 583-95.
58. Thomas, G.A., D. Williams, and E.D. Williams, *The clonal origin of thyroid nodules and adenomas*. Am J Pathol, 1989. **134**(1): p. 141-7.
59. Apel, R.L., et al., *Clonality of thyroid nodules in sporadic goiter*. Diagn Mol Pathol, 1995. **4**(2): p. 113-21.
60. Harrer, P., et al., *Thyroid nodules in recurrent multinodular goiters are predominantly polyclonal*. J Endocrinol Invest, 1998. **21**(6): p. 380-5.
61. Wenig, B.M., *Atlas of Head and Neck Pathology*. 2015: Elsevier Health Sciences.

62. Belge, G., et al., *Cytogenetic investigations of 340 thyroid hyperplasias and adenomas revealing correlations between cytogenetic findings and histology*. Cancer Genet Cytogenet, 1998. **101**(1): p. 42-8.
63. Namba, H., S.A. Rubin, and J.A. Fagin, *Point mutations of ras oncogenes are an early event in thyroid tumorigenesis*. Mol Endocrinol, 1990. **4**(10): p. 1474-9.
64. Medeiros-Neto, G., et al., *Metastatic thyroid carcinoma arising from congenital goiter due to mutation in the thyroperoxidase gene*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(11): p. 4162-6.
65. Dwight, T., et al., *Involvement of the PAX8/peroxisome proliferator-activated receptor gamma rearrangement in follicular thyroid tumors*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(9): p. 4440-5.
66. French, C.A., et al., *Genetic and biological subgroups of low-stage follicular thyroid cancer*. Am J Pathol, 2003. **162**(4): p. 1053-60.
67. Manenti, G., et al., *Selective activation of ras oncogenes in follicular and undifferentiated thyroid carcinomas*. Eur J Cancer, 1994. **30a**(7): p. 987-93.

68. Donghi, R., et al., *Gene p53 mutations are restricted to poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the thyroid gland*. J Clin Invest, 1993. **91**(4): p. 1753-60.
69. Dahia, P.L., et al., *Somatic deletions and mutations in the Cowden disease gene, PTEN, in sporadic thyroid tumors*. Cancer Res, 1997. **57**(21): p. 4710-3.
70. Soares, P., et al., *E-cadherin gene alterations are rare events in thyroid tumors*. Int J Cancer, 1997. **70**(1): p. 32-8.
71. Bartolazzi, A., et al., *Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions*. Lancet, 2001. **357**(9269): p. 1644-50.
72. Tallini, G., et al., *Downregulation of p27KIP1 and Ki67/Mib1 labeling index support the classification of thyroid carcinoma into prognostically relevant categories*. Am J Surg Pathol, 1999. **23**(6): p. 678-85.
73. Gaitan, E., N.C. Nelson, and G.V. Poole, *Endemic goiter and endemic thyroid disorders*. World J Surg, 1991. **15**(2): p. 205-15.

74. Mortensen, J.D., L.B. Woolner, and W.A. Bennett, *Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands*. J Clin Endocrinol Metab, 1955. **15**(10): p. 1270-80.
75. Tunbridge, W.M., et al., *The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey*. Clin Endocrinol (Oxf), 1977. **7**(6): p. 481-93.
76. Rosai, J., *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 2011: Elsevier Health Sciences.
77. de Vos tot Nederveen Cappel, R.J., et al., *Fine needle aspiration cytology of thyroid nodules: how accurate is it and what are the causes of discrepant cases?* Cytopathology, 2001. **12**(6): p. 399-405.
78. Sangalli, G., et al., *Fine needle aspiration cytology of the thyroid: a comparison of 5469 cytological and final histological diagnoses*. Cytopathology, 2006. **17**(5): p. 245-50.
79. Sippel, R.S., et al., *Does the presence of additional thyroid nodules on ultrasound alter the risk of malignancy in patients with a follicular neoplasm of the thyroid?* Surgery, 2007. **142**(6): p. 851-7; discussion 857.e1-2.

80. Yang, G.C., D. Liebeskind, and A.V. Messina, *Should cytopathologists stop reporting follicular neoplasms on fine-needle aspiration of the thyroid?* Cancer, 2003. **99**(2): p. 69-74.
81. Baloch, Z.W., et al., *Diagnosis of "follicular neoplasm": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology.* Diagn Cytopathol, 2002. **26**(1): p. 41-4.
82. Raber, W., et al., *Risk factors for malignancy of thyroid nodules initially identified as follicular neoplasia by fine-needle aspiration: results of a prospective study of one hundred twenty patients.* Thyroid, 2000. **10**(8): p. 709-12.
83. Deveci, M.S., et al., *Fine-needle aspiration of follicular lesions of the thyroid. Diagnosis and follow-Up.* Cytojournal, 2006. **3**: p. 9.
84. Tuttle, R.M., H. Lemar, and H.B. Burch, *Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration.* Thyroid, 1998. **8**(5): p. 377-83.
85. Schlinkert, R.T., et al., *Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is "suspicious for follicular neoplasm".* Mayo Clin Proc, 1997. **72**(10): p. 913-6.

86. Goldstein, R.E., et al., *Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules*. Ann Surg, 2002. **235**(5): p. 656-62; discussion 662-4.
87. Kelman, A.S., et al., *Thyroid cytology and the risk of malignancy in thyroid nodules: importance of nuclear atypia in indeterminate specimens*. Thyroid, 2001. **11**(3): p. 271-7.
88. Levine, R.A., *Value of Doppler ultrasonography in management of patients with follicular thyroid biopsy specimens*. Endocr Pract, 2006. **12**(3): p. 270-4.
89. Fukunari, N., et al., *Clinical evaluation of color Doppler imaging for the differential diagnosis of thyroid follicular lesions*. World J Surg, 2004. **28**(12): p. 1261-5.
90. Ylagan, L.R., T. Farkas, and L.P. Dehner, *Fine needle aspiration of the thyroid: a cytohistologic correlation and study of discrepant cases*. Thyroid, 2004. **14**(1): p. 35-41.
91. Carmeci, C., et al., *Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses*. Thyroid, 1998. **8**(4): p. 283-9.

92. Oertel, Y.C., *Unsatisfactory (vs. nondiagnostic) thyroidal aspirates: a semantic issue?* Diagn Cytopathol, 2006. **34**(2): p. 87-8.
93. Baloch, Z.W., et al., *Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference.* Diagn Cytopathol, 2008. **36**(6): p. 425-37.
94. Jing, X., C.W. Michael, and R.T. Pu, *The clinical and diagnostic impact of using standard criteria of adequacy assessment and diagnostic terminology on thyroid nodule fine needle aspiration.* Diagn Cytopathol, 2008. **36**(3): p. 161-6.
95. Pitman, M.B., et al., *Techniques for thyroid FNA: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference.* Diagn Cytopathol, 2008. **36**(6): p. 407-24.
96. Layfield, L.J., et al., *Post-thyroid FNA testing and treatment options: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference.* Diagn Cytopathol, 2008. **36**(6): p. 442-8.
97. Orija, I.B., et al., *Value of repeating a nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsy.* Endocr Pract, 2007. **13**(7): p. 735-42.

98. Alexander, E.K., et al., *Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(11): p. 4924-7.
99. MacDonald, L. and H.M. Yazdi, *Nondiagnostic fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland: a diagnostic dilemma*. Acta Cytol, 1996. **40**(3): p. 423-8.
100. Tamez-Perez, H.E., et al., *Nondiagnostic thyroid fine needle aspiration cytology: outcome in surgical treatment*. Rev Invest Clin, 2007. **59**(3): p. 180-3.
101. Yassa, L., et al., *Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation*. Cancer, 2007. **111**(6): p. 508-16.
102. Renshaw, A.A., *Focal features of papillary carcinoma of the thyroid in fine-needle aspiration material are strongly associated with papillary carcinoma at resection*. Am J Clin Pathol, 2002. **118**(2): p. 208-10.
103. Soderstrom, N. and G. Nilsson, *Cytologic diagnosis of thyrotoxicosis*. Acta Med Scand, 1979. **205**(4): p. 263-5.
104. Baloch, Z.W., et al., *Fine-needle aspiration of thyroid: an institutional experience*. Thyroid, 1998. **8**(7): p. 565-9.

105. Centeno, B.A., et al., *Fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland in patients with prior Graves' disease treated with radioactive iodine. Morphologic findings and potential pitfalls.* Acta Cytol, 1996. **40**(6): p. 1189-97.
106. Lu, C.P., et al., *Serial changes in ultrasound-guided fine needle aspiration cytology in subacute thyroiditis.* Acta Cytol, 1997. **41**(2): p. 238-43.
107. Kumarasinghe, M.P. and S. De Silva, *Pitfalls in cytological diagnosis of autoimmune thyroiditis.* Pathology, 1999. **31**(1): p. 1-7.
108. MacDonald, L. and H.M. Yazdi, *Fine needle aspiration biopsy of Hashimoto's thyroiditis. Sources of diagnostic error.* Acta Cytol, 1999. **43**(3): p. 400-6.
109. Cochand-Priollet, B., et al., *Thyroid fine needle aspiration: the morphological features on ThinPrep slide preparations. Eighty cases with histological control.* Cytopathology, 2003. **14**(6): p. 343-9.
110. Tulecke, M.A. and H.H. Wang, *ThinPrep for cytologic evaluation of follicular thyroid lesions: correlation with histologic findings.* Diagn Cytopathol, 2004. **30**(1): p. 7-13.

111. Frost, A.R., et al., *Utility of thin-layer preparations in thyroid fine-needle aspiration: diagnostic accuracy, cytomorphology, and optimal sample preparation*. Cancer, 1998. **84**(1): p. 17-25.
112. Cooper, D.S., et al., *Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. Thyroid, 2006. **16**(2): p. 109-42.
113. Wang, H.H., *Reporting thyroid fine-needle aspiration: literature review and a proposal*. Diagn Cytopathol, 2006. **34**(1): p. 67-76.
114. Gharib, H., J.R. Goellner, and D.A. Johnson, *Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies*. Clin Lab Med, 1993. **13**(3): p. 699-709.
115. Nayar, R. and M. Ivanovic, *The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference*. Cancer, 2009. **117**(3): p. 195-202.
116. Gharib, H. and J.R. Goellner, *Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal*. Ann Intern Med, 1993. **118**(4): p. 282-9.

117. Yang, J., et al., *Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations*. Cancer, 2007. **111**(5): p. 306-15.
118. Poller, D.N., et al., *Fine-needle aspiration of the thyroid*. Cancer, 2000. **90**(4): p. 239-44.
119. Renshaw, A.A., *Accuracy of thyroid fine-needle aspiration using receiver operator characteristic curves*. Am J Clin Pathol, 2001. **116**(4): p. 477-82.
120. Suen, K.C., *How does one separate cellular follicular lesions of the thyroid by fine-needle aspiration biopsy?* Diagn Cytopathol, 1988. **4**(1): p. 78-81.
121. Stelow, E.B., et al., *Interobserver variability in thyroid fine-needle aspiration interpretation of lesions showing predominantly colloid and follicular groups*. Am J Clin Pathol, 2005. **124**(2): p. 239-44.
122. Clary, K.M., et al., *Interobserver variability in the fine needle aspiration biopsy diagnosis of follicular lesions of the thyroid gland*. Acta Cytol, 2005. **49**(4): p. 378-82.

123. Chen, H.I., et al., *Restricted kappa/lambda light chain ratio by flow cytometry in germinal center B cells in Hashimoto thyroiditis*. Am J Clin Pathol, 2006. **125**(1): p. 42-8.
124. Miller, T.R., et al., *A step-wise logistic regression analysis of papillary carcinoma of the thyroid*. Acta Cytol, 1986. **30**(3): p. 285-93.
125. Kini, S.R., *Thyroid Cytopathology: An Atlas and Text*. 2008: Lippincott Williams & Wilkins.
126. Baloch, Z.W. and V.A. Livolsi, *Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist*. Am J Clin Pathol, 2002. **117**(1): p. 143-50.
127. Renshaw, A.A. and E.W. Gould, *Why there is the tendency to "overdiagnose" the follicular variant of papillary thyroid carcinoma*. Am J Clin Pathol, 2002. **117**(1): p. 19-21.
128. Renshaw, A.A., *"Histiocytoid" cells in fine-needle aspirations of papillary carcinoma of the thyroid: frequency and significance of an under-recognized cytologic pattern*. Cancer, 2002. **96**(4): p. 240-3.
129. Rupp, M. and H. Ehya, *Nuclear grooves in the aspiration cytology of papillary carcinoma of the thyroid*. Acta Cytol, 1989. **33**(1): p. 21-6.

130. Papotti, M., et al., *Confocal microscope analysis and tridimensional reconstruction of papillary thyroid carcinoma nuclei*. Virchows Arch, 2004. **444**(4): p. 350-5.
131. Baloch, Z.W., et al., *Follicular variant of papillary carcinoma. Cytologic and histologic correlation*. Am J Clin Pathol, 1999. **111**(2): p. 216-22.
132. Fulciniti, F., et al., *Follicular variant of papillary carcinoma: cytologic findings on FNAB samples-experience with 16 cases*. Diagn Cytopathol, 2001. **25**(2): p. 86-93.
133. Forrest, C.H., et al., *Medullary carcinoma of the thyroid: accuracy of diagnosis of fine-needle aspiration cytology*. Cancer, 1998. **84**(5): p. 295-302.
134. Green, I., et al., *A spectrum of cytomorphologic variations in medullary thyroid carcinoma. Fine-needle aspiration findings in 19 cases*. Cancer, 1997. **81**(1): p. 40-4.
135. Bose, S., K. Kapila, and K. Verma, *Medullary carcinoma of the thyroid: a cytological, immunocytochemical, and ultrastructural study*. Diagn Cytopathol, 1992. **8**(1): p. 28-32.

136. Jimenez, C., M.I. Hu, and R.F. Gagel, *Management of medullary thyroid carcinoma*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2008. **37**(2): p. 481-96, x-xi.
137. Sanders, E.M., Jr., et al., *An evidence-based review of poorly differentiated thyroid cancer*. World J Surg, 2007. **31**(5): p. 934-45.
138. Hundahl, S.A., et al., *A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see comments]*. Cancer, 1998. **83**(12): p. 2638-48.
139. Agrawal, S., et al., *Histologic trends in thyroid cancer 1969-1993: a clinico-pathologic analysis of the relative proportion of anaplastic carcinoma of the thyroid*. J Surg Oncol, 1996. **63**(4): p. 251-5.
140. Aldinger, K.A., et al., *Anaplastic carcinoma of the thyroid: a review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid*. Cancer, 1978. **41**(6): p. 2267-75.
141. Venkatesh, Y.S., et al., *Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases*. Cancer, 1990. **66**(2): p. 321-30.
142. Lang, B.H. and C.Y. Lo, *Surgical options in undifferentiated thyroid carcinoma*. World J Surg, 2007. **31**(5): p. 969-77.

143. Koss, L.G. and M.R. Melamed, *Koss' Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases*. 2006: Lippincott Williams & Wilkins.
144. Hamilton, P.W. and D.C. Allen, *Morphometry in histopathology*. J Pathol, 1995. **175**(4): p. 369-79.
145. Murata, S., et al., *Morphological abstraction of thyroid tumor cell nuclei using morphometry with factor analysis*. Microsc Res Tech, 2003. **61**(5): p. 457-62.
146. Singh, R.S. and H.H. Wang, *Eliminating the "Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance" category from the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. Am J Clin Pathol, 2011. **136**(6): p. 896-902.
147. Franc, B., et al., *Interobserver and intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma*. Hum Pathol, 2003. **34**(11): p. 1092-100.
148. Baloch, Z.W., et al., *Interinstitutional review of thyroid fine-needle aspirations: impact on clinical management of thyroid nodules*. Diagn Cytopathol, 2001. **25**(4): p. 231-4.

149. Layfield, L.J., et al., *Institutional review of outside cytology materials: a retrospective analysis of two institutions' experiences*. Diagn Cytopathol, 2002. **26**(1): p. 45-8.
150. Hamady, Z.Z., et al., *Surgical pathological second opinion in thyroid malignancy: impact on patients' management and prognosis*. Eur J Surg Oncol, 2005. **31**(1): p. 74-7.
151. Bizzarro, T., et al., *Young investigator challenge: The morphologic analysis of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features on liquid-based cytology: Some insights into their identification*. Cancer, 2016. **124**(10): p. 699-710.
152. Yang, Y.J. and S.S. Demirci, *Evaluating the diagnostic significance of nuclear grooves in thyroid fine needle aspirates with a semiquantitative approach*. Acta Cytol, 2003. **47**(4): p. 563-70.
153. Maruta, J., et al., *Improving the diagnostic accuracy of thyroid follicular neoplasms: cytological features in fine-needle aspiration cytology*. Diagn Cytopathol, 2011. **39**(1): p. 28-34.
154. Manivannan, P., N. Siddaraju, and S. Gopalakrishnan, *A systematic approach to assess the strengths and limitations of cytomorphology in the*

diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma.

Cytopathology, 2014. 25(3): p. 190-8.

155. Shih, S.R., et al., *Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: diagnostic limitations of fine needle aspiration cytology.* Acta Cytol, 2005. 49(4): p. 383-6.
156. Wu, H.H., et al., *Sensitive cytologic criteria for the identification of follicular variant of papillary thyroid carcinoma in fine-needle aspiration biopsy.* Diagn Cytopathol, 2003. 29(5): p. 262-6.
157. Yang, G.C., D. Liebeskind, and A.V. Messina, *Diagnostic accuracy of follicular variant of papillary thyroid carcinoma in fine-needle aspirates processed by ultrafast Papanicolaou stain: histologic follow-up of 125 cases.* Cancer, 2006. 108(3): p. 174-9.
158. Harach, H.R. and S.B. Zusman, *Cytologic findings in the follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid.* Acta Cytol, 1992. 36(2): p. 142-6.
159. Aron, M., A. Mallik, and K. Verma, *Fine needle aspiration cytology of follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: Morphologic pointers to its diagnosis.* Acta Cytol, 2006. 50(6): p. 663-8.

160. Mesonero, C.E., et al., *Fine-needle aspiration of the macrofollicular and microfollicular subtypes of the follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid*. Cancer, 1998. **84**(4): p. 235-44.
161. LiVolsi, V.A., *Papillary neoplasms of the thyroid. Pathologic and prognostic features*. Am J Clin Pathol, 1992. **97**(3): p. 426-34.
162. Scopa, C.D., et al., *The significance of the grooved nucleus in thyroid lesions*. Mod Pathol, 1993. **6**(6): p. 691-4.
163. Chan, J.K. and D. Saw, *The grooved nucleus. A useful diagnostic criterion of papillary carcinoma of the thyroid*. Am J Surg Pathol, 1986. **10**(10): p. 672-9.
164. Martinez-Parra, D., et al., *Follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: to what extent is fine-needle aspiration reliable?* Diagn Cytopathol, 1996. **15**(1): p. 12-6.
165. Nagashima, T., et al., *Morphometry in the cytologic evaluation of thyroid follicular lesions*. Cancer, 1998. **84**(2): p. 115-8.
166. Wang, S.L., et al., *Computerized nuclear morphometry in thyroid follicular neoplasms*. Pathol Int, 2005. **55**(11): p. 703-6.

167. Unger, P.D., et al., *Computerized interactive morphometry in the differential diagnosis of irradiated prostates*. Anal Quant Cytol Histol, 1995. **17**(2): p. 100-8.
168. Hoffman, K., et al., *Morphometric analysis of benign and malignant adrenal pheochromocytomas*. Arch Pathol Lab Med, 1993. **117**(3): p. 244-7.
169. Chiusa, L., E. Margaria, and A. Pich, *Nuclear morphometry in male breast carcinoma: association with cell proliferative activity, oncogene expression, DNA content and prognosis*. Int J Cancer, 2000. **89**(6): p. 494-9.
170. Kapur, U., et al., *Validation of World Health Organization/International Society of Urologic Pathology 2004 classification schema for bladder urothelial carcinomas using quantitative nuclear morphometry: identification of predictive features using bootstrap method*. Urology, 2007. **70**(5): p. 1028-33.
171. Lira, M., et al., *Diagnostic value of combining immunostaining for CD3 and nuclear morphometry in mycosis fungoides*. J Clin Pathol, 2008. **61**(2): p. 209-12.

172. Kazanowska, B., et al., *The role of nuclear morphometry in prediction of prognosis for rhabdomyosarcoma in children*. Histopathology, 2004. **45**(4): p. 352-9.
173. Ambroise, M.M., P. Jothilingam, and A. Ramdas, *Utility of nuclear morphometry in effusion cytology*. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. **15**(16): p. 6919-22.
174. Wen, C.H., et al., *Diagnostic value of computerized nuclear morphometry for the prediction of malignancy in liver fine needle aspiration cytology*. Acta Cytol, 2009. **53**(1): p. 77-82.
175. Barr Fritcher, E.G., et al., *Correlating routine cytology, quantitative nuclear morphometry by digital image analysis, and genetic alterations by fluorescence in situ hybridization to assess the sensitivity of cytology for detecting pancreaticobiliary tract malignancy*. Am J Clin Pathol, 2007. **128**(2): p. 272-9.
176. Gentile, R., et al., *[The role of morphometry in the cytology of pleomorphic adenomas of the salivary glands]*. Pathologica, 1994. **86**(2): p. 167-9.
177. Zeppa, P. and M. Vitale, *Fine-needle cytology of Hurthle cell tumors and morphometry*. Cancer Cytopathol, 2014. **122**(7): p. 553.

178. Shih, S.R., et al., *Preoperative prediction of papillary thyroid carcinoma prognosis with the assistance of computerized morphometry of cytology samples obtained by fine-needle aspiration: preliminary report*. Head Neck, 2013. **35**(1): p. 28-34.
179. Aiad, H., et al., *Computerized nuclear morphometry in the diagnosis of thyroid lesions with predominant follicular pattern*. Ecancermedalscience, 2009. **3**: p. 146.
180. Gupta, N., et al., *Evaluation of diagnostic efficiency of computerized image analysis based quantitative nuclear parameters in papillary and follicular thyroid tumors using paraffin-embedded tissue sections*. Pathol Oncol Res, 2001. **7**(1): p. 46-55.
181. Ruschoff, J., et al., *Diagnostic value of AgNOR staining in follicular cell neoplasms of the thyroid: comparison of evaluation methods and nucleolar features*. Am J Surg Pathol, 1993. **17**(12): p. 1281-8.
182. Karslioglu, Y., B. Celasun, and O. Gunhan, *Contribution of morphometry in the differential diagnosis of fine-needle thyroid aspirates*. Cytometry B Clin Cytom, 2005. **65**(1): p. 22-8.
183. Dey, P., et al., *Image cytometry of insular carcinoma*. Diagn Cytopathol, 2012. **40**(2): p. 188-9.

184. Priya, S.S. and S. Sundaram, *Morphology to morphometry in cytological evaluation of thyroid lesions*. J Cytol, 2011. **28**(3): p. 98-102.
185. Mahfouz, S.M., et al., *Image cytometry of fine needle aspiration of thyroid epithelial lesions*. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2012. **20**(1): p. 25-30.
186. Ciobanu, D., et al., *Morphometric parameters and silver stain used in diagnosis of thyroid follicular diseases*. Rom J Morphol Embryol, 2006. **47**(4): p. 323-30.
187. Wright, R.G., H. Castles, and R.H. Mortimer, *Morphometric analysis of thyroid cell aspirates*. J Clin Pathol, 1987. **40**(4): p. 443-5.
188. Slowinska-Klencka, D., et al., *Karyometric analysis in the cytologic diagnosis of thyroid lesions*. Anal Quant Cytol Histol, 1997. **19**(6): p. 507-13.
189. Tseleni-Balafouta, S., et al., *Computerized morphometric study on fine needle aspirates of cellular follicular lesions of the thyroid*. Anal Quant Cytol Histol, 2000. **22**(4): p. 323-6.
190. Mai, K.T., et al., *Neoplastic non-papillary thyroid carcinoma lesions with a fine chromatin pattern*. Pathol Int, 1999. **49**(7): p. 601-7.

191. Murata, S., et al., *Detection of underlying characteristics of nuclear chromatin patterns of thyroid tumor cells using texture and factor analyses*. Cytometry, 2002. **49**(3): p. 91-5.

