



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

TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİLERİNDE
SİTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİN YAPAY ZEKA İLE
YORUMLANMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. MENNAN YİĞİTCAN ÇELİK

Antalya, 2024



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

TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİLERİNDE
SİTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİN YAPAY ZEKA İLE
YORUMLANMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. MENNAN YİĞİTCAN ÇELİK

Tez Danışmanı: PROF.DR. İNANÇ ELİF GÜRER

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya, 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren ve yanımda olup yardımcı olan sevgili tez danışmanı hocam **Prof. Dr. İnanç Elif GÜRER'e**,

Yapay zekâ modelinin eğitilmesi ve istatistiksel verilerin oluşturulması aşamasında birlikte çalıştığım sayın **Dr. Öğr. Üyesi Yalçın ALBAYRAK'a**,

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini aktaran, yoğun çalışma temposu içerisinde bilimsel faaliyetlerimizi destekleyen **tüm öğretim üyesi hocalarıma**,

Bugüne kadar birlikte çalıştığım **tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma**,

Asistanlık sürecim boyunca çalışmaktan keyif aldığım Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı ekibindeki **teknisyen, sekreter ve yardımcı sağlık personellerimize**,

Beraber zaman geçirmekten zevk aldığım, her daim yanımda olan, enerjimi yükselten ve beni motive eden arkadaşlarım **Ayşen ve Kübra'ya**

Bu süreçte her zaman yanımda olan, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, **kardeşim Egemen, annem Birsen, babam Mehmet ve kedim Aslanca'n'a** sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA NO</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizin	x
Şekiller Dizin	xvi
Tablolar Dizin	xxi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tiroid Bezi Embriyolojisi	3
2.2 Tiroid Bezi Anatomisi	5
2.3 Tiroid Bezi Histolojisi	9
2.4 Tiroid Bezi Fizyolojisi	16
2.5 Tiroid Bezinin Tümör Dışı Hastalıkları	21
2.5.1 Tiroidin Konjenital Anomalileri	21
2.5.2 Tiroiditler	22
2.5.2.1 Akut Tiroidit	22
2.5.2.2 Granülomatöz (de Quervain) Tiroiditi	22
2.5.2.3 Diğer Granülomatöz Tiroiditler	23
2.5.2.4 Otoimmün Tiroidit	24
2.5.2.5 Riedel Tiroiditi (Hastalığı)	26
2.6 Tiroid Tümörleri	27
2.6.1 Foliküler Hücre Kökenli Tümörler	31
2.6.1.1 Benign Tümörler	31

2.6.1.1.1 Tiroid Foliküler Nodüler Hastalığı	31
2.6.1.1.2 Tiroid Foliküler Adenomu	32
2.6.1.1.3 Papiller Yapılı Foliküler Tiroid Adenomu	34
2.6.1.1.4 Tiroidin Onkositik Adenomu	35
2.6.1.2 Düşük Riskli Tümörler	36
2.6.1.2.1 Non-İnvaziv Papiller Benzeri Nükleer Özellikler Sahip Foliküler Tiroid Neoplazisi	36
2.6.1.2.2 Belirsiz Malignite Potansiyelli Tiroid Tümörleri	38
2.6.1.2.3 Hyalinize Trabeküler Tümör	39
2.6.1.3 Malign Tümörler	40
2.6.1.3.1 Foliküler Tiroid Karsinomu	40
2.6.1.3.2 İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant Tiroid Papiller Karsinomu	45
2.6.1.3.3 Papiller Tiroid Karsinomu	47
2.6.1.3.4 Tiroid Onkositik Karsinomu	50
2.6.1.3.5 Yüksek Dereceli Foliküler Hücre Kökenli Non-Anaplastik Tiroid Karsinomu	52
2.6.1.3.6 Anaplastik Tiroid Karsinomu	55
2.6.2 Tiroid C Hücre Kökenli Karsinom-Medüller Tiroid Karsinomu	56
2.6.3 Mikst Medüller-Foliküler Hücre Kökenli Karsinomlar	59

2.6.3.1 Mikst Medüller-Foliküler Hücre Kökenli Karsinom	59
2.6.4 Tiroidin Tükruk Bezi Tipi Karsinomları	60
2.6.4.1 Mukoepidermoid Karsinom	60
2.6.4.2 Sekretuar Karsinom	60
2.6.5 Belirsiz Histogeneze Sahip Tiroid Tümörleri	61
2.6.5.1 Eozinofilili Sklerozan Mukoepidermoid Karsinom	61
2.6.5.2 Kribriform Morüler Tiroid Karsinomu	63
2.6.6 Tiroidin Timik Tümörleri	64
2.6.6.1 Timoma	64
2.6.6.2 Timus Benzeri Diferansiasyon Gösteren İğsi Hücreli Tümör	65
2.6.6.3 İntratiroidal Timik Karsinom	65
2.6.7 Embriyonel Tiroid Tümörleri	66
2.6.7.1 Tiroblastom	66
2.7 Tiroid Nodüllerine Giriş	68
2.8 Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	69
2.9 Tiroid Sitopatolojisi Raporlamasında Bethesda Sistemi	70
2.9.1 Tanısal Olmayan	73
2.9.2 Benign	78
2.9.2.1 Foliküler Nodüler Hastalık	78
2.9.2.2 Graves Hastalığı	82
2.9.2.3 Lenfositik Tiroidit	84

2.9.2.4 Granülomatöz Tiroidit	85
2.9.2.5 Akut Supüratif Tiroidit	86
2.9.2.6 Riedel Tiroiditi/Hastalığı	86
2.9.3 Önemi Belirsiz Atipi (ÖBA)	87
2.9.3.1 Nükleer Atipili Önemi Belirsiz Atipi (ÖBA)	89
2.9.3.1.1 Fokal Nükleer Atipi	89
2.9.3.1.2 Yaygın ve Düşük Dereceli Nükleer Atipi	90
2.9.3.1.3 Atipik Kist Döşeyici Hücreler	91
2.9.3.1.4 Histiyositoid Hücreler	92
2.9.3.1.5 Nükleer ve Yapısal Atipi	93
2.9.3.2 Önemi Belirsiz Atipi (ÖBA)-Diğer	94
2.9.3.2.1 Yapısal Atipi	94
2.9.3.2.2 Onkositik Atipi	95
2.9.3.3 Atipi, başka şekilde spesifiye edilmemiş (NOS)	96
2.9.3.4 Atipik Lenfoid Hücreler, lenfoma dışlanmalı	97
2.9.4 Foliküler Neoplazi -Tümör- (FN)	99
2.9.4.1 NIFTP ve İFVPTK	102
2.9.4.2 Foliküler Neoplazi Ayırıcı Tanısı	104
2.9.5 Foliküler Neoplazi (Onkositik Foliküler Neoplazi – Tümör- [OFN])	105
2.9.6 Malignite Şüpheli	111

2.9.6.1 Papiller Tiroid Karsinomu Şüpheli	113
2.9.6.2 Tiroid Medüller Karsinomu Şüpheli	115
2.9.6.3 Lenfoma Şüpheli	115
2.9.7 Malign	118
2.9.7.1 Papiller Tiroid Karsinomu	118
2.9.7.1.1 Konvansiyonel (Klasik) Papiller Tiroid Karsinomu	119
2.9.7.1.2 Papiller Tiroid Karsinomu Alt Tipleri	124
2.9.7.2 Medüller Tiroid Karsinomu	128
2.9.7.3 Yüksek Dereceli Foliküler Hücre Kökenli Non-Anaplastik Tiroid Karsinomu	132
2.9.7.4 Andiferansiye (Anaplastik) Tiroid Karsinomu	135
2.9.7.5 Metastatik Tümörler, Lenfomalar ve Tiroidin Nadir Tümörleri	138
2.10 Yapay Zekâ Kavramı	143
2.11 Tıp Uygulamalarında Yapay Zekâ	150
2.12 Dijital Patoloji	151
3.GEREÇ VE YÖNTEM	158
3.1 Etik Kurul ve Veri Kullanım İzni	158
3.2 Olgu Seçimi	158
3.3 Modelin Eğitimi Öncesi Aşamalar	159
3.4 Model Mimarisinin Oluşturulması ve Eğitimi ile İstatistiksel Değerlendirme	161

4.BULGULAR	164
5.TARTIŞMA	170
6.SONUÇLAR	181
7.ÖZET	183
8.ABSTRACT	185
9.KAYNAKÇA	187



Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

ALK: Anaplastik lenfoma kinaz

AST: Akut supüratif tiroidit

ATA: Amerikan Tiroid Derneği

ATM: Ataxia-telangiectasia mutated

AUS: Önemi Belirsiz Atipi

CAMP: Siklik adenzin monofosfat

CART: Sınıflama ve regresyon ağaçları

CD5: Cluster of Differentiation 5

CD10: Cluster of Differentiation 10

CD31: Cluster of Differentiation 31

CD34: Cluster of Differentiation 34

CD56: Cluster of Differentiation 56

CD68: Cluster of Differentiation 68

CD117: Cluster of Differentiation 117

CD163: Cluster of Differentiation 163

CDKN: Siklin bağımlı kinaz inhibitörü

CEA: Karsinoembryonik antijen

CK5: Sitokeratin 5

CK5/6: Sitokeratin 5/6

CK19: Sitokeratin 19

CK20: Sitokeratin 20

CMTC: Kribriform morüler tiroid karsinomu

CNN: Evrişimsel Nöral Ağlar

CTNNB1: Catenin beta-1

DAG: 1,2-diasilgliserol

DHGTC: Diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu

DICER: Double-Stranded RNA-Spesifik Endoribonükleaz

DIO1: Tip I deiyodinaz

DIO2: tip II deiyodinaz

DIO3: Tip III deiyodinaz

DIT: İki iyotlu tirozin

DNA: Deoksiriboz nükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

E2E: Sondan sona

EIF1AX: Ökaryotik translasyon başlatıcı faktör 1A, X-kromozomal

ERG: V-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog

ETV6: ETS Translocation Variant 6

FA: Foliküler adenom

FAP: Ailesel adenomatöz polipozis

FLUS: Önemi belirsiz foliküler lezyon

FMTK: Ailesel Medüller Tiroid Karsinomu

FN: Foliküler Neoplazi -Tümör-

FNH: Foliküler nodüler hastalık

FVPTK: Foliküler varyant papiller tiroid karsinomu

FTK: Foliküler tiroid karsinomu

FT-UMP: Belirsiz malign potansiyelli foliküler tümör

GCDFP-15: Gross cystic disease fluid protein 15

GH: Graves hastalığı

GLIS: Glis Family Zinc Finger

GSC: Genomik Dizi Sınıflandırıcısı

H&E: Hematoksilen-Eozin

HMBE1: Hector Battifora and Mesothelioma 1

HTT: Hyalinize trabeküler tümör

IgG4: İmmünglobülin G4

IP: İnositol 1,4,5-trifosfat

ITC: İntratiroidal timik karsinom

İİA: İnce İğne Aspirasyonu

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İNPI: İntranükleer psödoinklüzyonlar

İNSM1: İnsulinoma ilişkili protein 1

İEFVPTK: İnvaziv enkapsüle foliküler varyant tiroid papiller karsinomu

İFVPTK: İnvaziv foliküler varyant tiroid papiller karsinomu

KA EK: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Kİ: Kapsül invazyonu

KLT: Kronik lenfositik tiroidit

LT: Lenfositik tiroidit

LVQ: İki vektör nicemleme

MALT: Mukoza ilişkili lenfoid doku

MGG: May Grünwald-Giemsa

MIB1: Methylation-inhibited binding protein 1

MMFCC: Mikst Medüller-Foliküler Hücre Kökenli Karsinom

MNG: Multinodüler guatr

MEN2: Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2

MIT: Tek iyotlu tirozin

mRNA: Mesajcı ribonükleik asit

MTK: Medüller tiroid karsinomu

ND: Tanısal olmayan

NG: Nodüler guatr

NIFTP: Non-invaziv papiller benzeri nükleer özelliklere sahip foliküler tiroid neoplazisi

NOS: Başka şekilde spesifiye edilmemiş

OA: Onkositik adenom

OFN: Onkositik Foliküler Neoplazi -Tümör-

OCA: Onkositik karsinom

OCT: Oktamer bağlayıcı transkripsiyon faktörü

PAS: Periyodik Asit-Schiff

PAX: Paired box gene

PDL1: Programmed death ligand 1

PB: Psammom cisimcikleri

PDTC: Az diferansiye tiroid karsinomu

PIK3CA: Fosfatidilinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha

PIP: Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat

PKA: Protein kinaz A

PLAP: Placental-like alkaline fosfataz

PLC: Fosfoinozidid-spesifik fosfolipaz C

PPAR: Peroksizom proliferatör–aktive reseptör

PPV: Pozitif öngörü değeri

PTEN: Fosfataz ve tensin homolog

PTH: Paratiroid hormonu

PTK: Papiller tiroid karsinomu

PVN: Periventriküler çekirdek

QC: Kalite kontrolü

RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

RAS: Rat sarkom virüs

RET: Rearranged during transfection

RNA: Ribonükleik asit

ROC: Alıcı işletme karakteristikleri

ROI: İlgi alanı

ROM: Malignite riski

ROSE: Hızlı yerinde değerlendirme

RT: Riedel tiroiditi

rT3: Aktif olmayan ters T3

SALL4: Spalt-like transcription factor 4

SC: Sekretuar karsinom

SETTLE: Timus benzeri diferansiasyon gösteren iğsi hücreli tümör

SFM: Malignite Şüpheli

SMA: Düz kas aktin

SMARCA4: SWI/SNF ilişkili, matriks ilişkili, aktin bağımlı kromatin düzenleyici A4

SMECE: Eozinofilili sklerozan mukoepidermoid karsinom

T3: Triiyodotironin

T4: Tetraiyodotironin

TBG: Tiroksin bağlayıcı globulin

TdT: Terminal deoksinükleotidil transferaz

TERT: Telomeraz reverse transkriptaz

TGB: Tiroglobulin

TPO: Tiroid peroksidaz

TRH: Tirotropin salgılayıcı hormon

TRK: Tropomyosin receptor kinase

TSH: Tiroid uyarıcı hormon

TSH-R: Tiroid uyarıcı hormon reseptörü

TSRBS: Tiroid Sitopatolojisi Raporlamasında Bethesda Sistemi

TİL: Tümör İnfilte Lenfositler

TP53: Tümör protein P53

TTF1: Tiroid transkripsiyon faktör 1

UMP: Belirsiz malign potansiyelli tümörler

US: Ultrason

UTC: Andiferansiye (Anaplastik) Tiroid Karsinomu

VI: Vasküler İnvazyon

WDT-UMP: İyi diferansiye belirsiz malign potansiyelli tümör

WNT: Wingless-type MMTV integration site family

WSI: Tam Slayt Görüntü

XA: Xpression Atlas

YZ: Yapay Zekâ

Şekiller Dizini

	<u>SAYFA NO</u>
Şekil 2.1.1: Farengeal kemerlerin embriyolojik gelişimi	3
Şekil 2.1.2: Tiroid primordiumunun oluşumu ve göçü	3
Şekil 2.1.3: Tiroglossal kistin anatomik yerleşimi	4
Şekil 2.1.4: Farengeal olukların ve torbaların gelişimi	5
Şekil 2.2.1: Tiroid bezinin anatomik konumu	6
Şekil 2.2.2: Tiroid bezinin arter ve sinirleri	7
Şekil 2.2.3: Tiroid bezinin venleri	8
Şekil 2.3.1: 14 haftalık bir fetüste gelişmekte olan tiroid bezi	10
Şekil 2.3.2: Yapay pıhtılaşma benzeri fenomen	11
Şekil 2.3.3: Kolloidin amfofilik-bazofilik boyanması	11
Şekil 2.3.4: Bazofilik kolloid materyal	12
Şekil 2.3.5: Aktif ve dinlenme durumundaki folikül epiteli	13
Şekil 2.3.6: Lipofuscin ve siyah pigment birikimi	14
Şekil 2.3.7: C hücresi grubu	15
Şekil 2.4.1: Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Aksı	17
Şekil 2.4.2: Tiroid stimüle edici hormonun çalışması	18
Şekil 2.5.2.2: Granüloamatöz (de Quervain) Tiroiditi	23
Şekil 2.5.2.3: Palpasyon Tiroiditi	24
Şekil 2.5.2.4.1: Hashimoto Tiroiditi	25
Şekil 2.5.2.4.2: Graves Hastalığı	25

Şekil 2.5.2.5: Riedel Hastalığı	26
Şekil 2.6.1.1.1: Foliküler nodüler hastalık	32
Şekil 2.6.1.1.2: Tiroid Foliküler Adenomu	33
Şekil 2.6.1.1.4: Tiroid Onkositik Adenomu	35
Şekil 2.6.1.2.1: Non-İnvaziv Papiller Benzeri Nükleer Özelliklere Sahip Foliküler Tiroid Neoplazisi	37
Şekil 2.6.1.3.1.1: Kapsüler invazyonun değerlendirilmesi	42
Şekil 2.6.1.3.1.2: Vasküler invazyon değerlendirilmesi	43
Şekil 2.6.1.3.1.3: Foliküler tiroid karsinomu	44
Şekil 2.6.1.3.2: İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant Tiroid Papiller Karsinomu	46
Şekil 2.6.1.3.3: Papiller Tiroid Karsinomu	49
Şekil 2.6.1.3.4: Tiroid Onkositik Karsinomu	51
Şekil 2.6.1.3.5: Yüksek Dereceli Foliküler Hücre Kökenli Nonanaplastik Tiroid Karsinomu	54
Şekil 2.6.1.3.6: Anaplastik Tiroid Karsinomu	55
Şekil 2.6.2: Medüller tiroid karsinomu	57
Şekil 2.6.3.1: Mikst Medüller-Foliküler Hücre Kökenli Karsinom	59
Şekil 2.6.5.1: Eozinofilili Sklerozan Mukoepidermoid Karsinom	62
Şekil 2.6.5.2: Kribriform Morüler Tiroid Karsinomu	63
Şekil 2.6.7.1: Tiroblastom	67
Şekil 2.9.1.1 Nondiagnostik yayma, sadece kist sıvısı	75
Şekil 2.9.1.2: Benign, kolloidden zengin yaymalar	77

Şekil 2.9.2.1.1: Foliküler nodüler hastalık yayması: kalın kolloid	80
Şekil 2.9.2.1.2: Foliküler nodüler hastalık yayma örnekleri	81
Şekil 2.9.2.2: Graves hastalığı yayması	83
Şekil 2.9.2.3: Lenfositik tiroidit yayması	84
Şekil 2.9.2.4: Granümatöz tiroidit yayması	85
Şekil 2.9.3.1.1: Nükleer Atipi ile AUS yayması	89
Şekil 2.9.3.1.2: Nükleer Atipi ile AUS yayması	90
Şekil 2.9.3.1.3: Atipik kist döşeyici hücrelerin izlendiği yaymalar	91
Şekil 2.9.3.1.4: Histiyositoid hücrelerde atipi izlenen yayma	92
Şekil 2.9.3.1.5: Nükleer ve yapısal atipi ile AUS yayması	93
Şekil 2.9.3.2.1: Yapısal atipi ile AUS yayması	94
Şekil 2.9.3.2.2: AUS yayma, onkositik hücre tipinde	95
Şekil 2.9.3.4: Atipik lenfoid hücreler ile AUS yayması	97
Şekil 2.9.4: FN'deki çeşitli yapısal değişiklikleri gösteren yayma örnekleri	101
Şekil 2.9.5.1: Foliküler neoplazi (onkositik foliküler neoplazi) yayması	105
Şekil 2.9.5.2: Paratiroid dokusuna ait yayma	110
Şekil 2.9.6.1: Papiller tiroid karsinomu şüpheli yayma örnekleri	114
Şekil 2.9.6.2: Medüller tiroid karsinomu için şüpheli yayma	115
Şekil 2.9.6.3: Lenfoma şüpheli yayma	116
Şekil 2.9.7.1.1: Papiller tiroid karsinomu yayması	119
Şekil 2.9.7.1.2: Papiller tiroid karsinomu alt tipleri	124

Şekil 2.9.7.2: Medüller tiroid karsinomu yayması	130
Şekil 2.9.7.3.1: Az diferansiye tiroid karsinomu yaymaları	133
Şekil 2.9.7.3.2: Yüksek dereceli tiroid karsinomu yayması	134
Şekil 2.9.7.4: Andiferansiye (Anaplastik) Tiroid Karsinomu yayması	136
Şekil 2.9.7.5.1: Tiroidin metastatik tümörlerine ait yaymalar	139
Şekil 2.9.7.5.2: Tiroidin hematolenfoid malignitelerine ait yaymalar	140
Şekil 2.9.7.5.3: Tiroidin nadir görülen tümörlerine ait yaymalar	141
Şekil 2.10.1: Talos çizimi	144
Şekil 2.10.2: Rossum'un Uluslararası Robotları kitabı	144
Şekil 2.10.3: Cezeri'nin içecek dolduran robotu	145
Şekil 2.10.4: Leonardo'nun robot çizimleri	145
Şekil 2.10.5: Jacques de Vaucanson'un robotlarını gösteren bir çizim	146
Şekil 2.10.6: Machina Speculatrix	147
Şekil 2.10.7: Dartmouth Yaz Araştırma Projesine ait metin	148
Şekil 2.10.8: Yapay nöral ağların gelişim çizgisi	149
Şekil 2.11: MYCIN sistemi proje kitabı	150
Şekil 2.12.1: Evrimsel nöral ağların temel çalışma prensibi	153
Şekil 3.3.1 Benign tanıli yaymalara ait görüntüler	159
Şekil 3.3.2 Malign tanıli yaymalara ait görüntüler	160
Şekil 3.3.3 Çalışmaya ait iş akışı	161
Şekil 3.4 Veri artırma teknikleri uygulanmış görüntüler	163
Şekil 4.1 Orijinal (girdi) ve Tahmin (çıktı) verilerinin uyumlu olduğu görseller	165

Şekil 4.2 Orijinal (girdi) ve Tahmin (çıktı) verilerinin uyumlu olmadığı görseller	166
Şekil 4.3 Modelin duyarlılık, seçicilik (özgüllük) ve F1 skoruna ait veriler	167
Şekil 4.4 Modelin Eğitim dönemi sayısı-Kesinlik değeri grafiği	168
Şekil 4.5 Modelin Alıcı İşletme Karakteristikleri ve Eğri altında kalan alan grafiği	169



Tablolar Dizini

	<u>SAYFA NO</u>
Tablo 2.6.1 Tiroid Tümörleri Tablosu	27
Tablo 2.6.2 Foliküler Hücre Kökenli Tümörlerin Derecelendirilmesi Tablosu	28
Tablo 2.8 US Bulguları ve Malignite Riski Tahminleri Tablosu	69
Tablo 2.9.1 Tiroid Sitopatolojisi Raporlamasında Bethesda Sistemi: Tanı Grupları Tablosu	71
Tablo 2.9.2 Tiroid Sitopatolojisi Raporlamasında Bethesda Sistemi: Önerilen klinik yönetim ile cerrahi olarak çıkarılan nodüllerin takibi sonucunda beklenen malignite riski ve bunlara dayalı tahmin edilen aralıklar tablosu	72

2.GİRİŞ

Tiroid nodülleri sık karşılaşılan klinik bir sorundur. Palpabl tiroid nodüllerinin prevalansı iyot eksikliği yaşamayan bölgeler göz önüne alındığında tüm dünyada erkeklerde %1 ve kadınlarda %5'tir[1]. Tiroid nodülleri ise klinik, laboratuvar ve ultrasonografik bulgularla değerlendirildikten sonra gerekli görülürse tanısal amaçlı TİİAB yapılmaktadır. İnce iğne aspirasyon biyopsileri tiroid nodüllerinin klinik yönetiminde önemli yer tutmaktadır[2].

Tiroid bezi tümörleri en sık endokrin sistem tümörleridir. Pek çok malign tiroid tümörü TİİAB yoluyla tanı alabilmektedir.TİİAB raporlamasında ise 2023 yılında güncellenen TSRBS raporlama sistemi kullanılmaktadır. Bu sistem kategorileme ile standardize bir tanı algoritması sunmaktadır[3].

TİİAB değerlendirmesi çok sayıda kriter taşımakta, günlük rutin pratikte aynı olguya ait çok sayıda preparatın patolog tarafından ışık mikroskopu altında uzun süre taranması ve görülen hücre gruplarının detaylı olarak incelenmesi zaman ve işgücü açısından zorlayıcı olmaktadır. Ayrıca aspirasyon örneklerinin değerlendirilmesi özel ilgi alanı olup, eğitim ve tecrübe gerektirmektedir. Bu süreci kısaltacak ve kolaylaştıracak aynı zamanda tanısal doğruluğu artıracak bir yapay zekâ uygulaması oldukça değerlidir.

Bu çalışma ile bölümümüzde tanı almış TİİAB yayma preparatlarının uygun olanlarının retrospektif olarak seçilerek, fotoğraflarının çekilmesi, işaretleme sonrasında konvolüsyonel nöral ağ modeli yardımıyla yapay zeka programının 'benign' ve 'malign' tanısal kavramlarını öğrenmesinin sağlanması ve yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip yapay zeka uygulamasının oluşturularak bilimsel literatüre katkı sunulması amaçlanmıştır. Çalışma sonunda ortaya çıkarılan yapay zekâ uygulamasının günlük işleyişte önemli bir iş yükü oluşturan TİİAB yayma preparatlarının incelenmesi ve tanı alması sürecinde patoloğa yardımcı olacak şekilde kullanılması hedeflenmiştir.

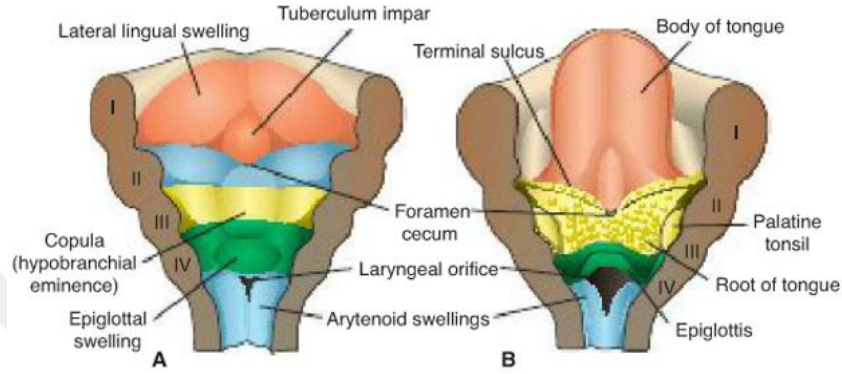
Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda 01.01.2023 ve 01.09.2023 tarihleri arasında tanı almış, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerine ait bölümümüz arşivinde saklanan 50 adet benign ve 50 adet malign tanıli konvansiyonel yayma preparat (Papanicolau ile boyalı) dahil edilmiştir. Bu yayma preparatlar eğitim ve test setlerinin çeşitliliğini sağlamak üzere olgu başına 2 yayma preparat olacak şekilde seçilmiştir. Seçilen preparatların 'Tiroid Sitopatolojisi Raporlamasında Bethesda Sistemi 2023' tarafından ortaya konulan kriterler ışığında benign ve malign tanısı almış olgulara ait yeterli derecede selüler olmalarına dikkat edilmiştir. Bu yayma preparatlar standardizasyon açısından Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından hazırlanmış ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafından Papanicolau ile boyanmış ve tiroid sitopatolojisinde uzmanlaşmış patologlar tarafından raporlanmıştır. Bu kapsamda seçilen 'benign' tanıli olgular 'foliküler nodüler hastalık ile uyumlu' ve 'malign' tanıli olgular ise 'papiller karsinom ile uyumlu' şeklinde yorumlanmış ve çalışma öncesinde tekrar değerlendirilerek tanıları doğrulanmıştır. Yapay zeka modelinin eğitimi ve istatistiksel verilerin oluşturulması aşamasında Akdeniz Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü öğretim üyesi ile beraber çalışılmıştır.

Seçilen preparatların fotoğraflarının alınması, görüntülerin oluşturulması, sınıflandırma amacıyla işaretlenmesi, yapay zeka modelinin eğitilmesi ve test edilmesi, istatistiksel verilerin elde edilmesi ve sonuçların yorumlanması ile çalışma sonlandırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tiroid Bezi Embriyolojisi

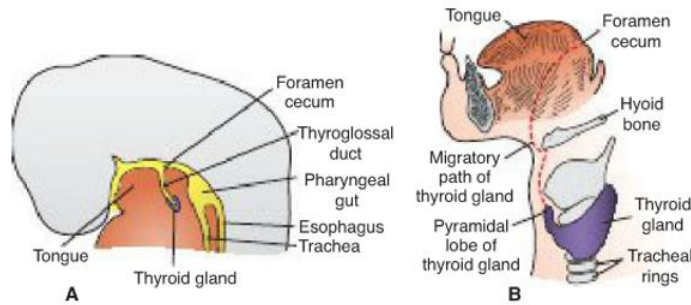
Tiroid bezinin gelişimi, ‘tuberkulum impar’ ve kopula arasında, sonradan ‘foramen cecum’ tarafından belirtilen noktada farenksin tabanında epitelyal bir proliferasyon olarak ortaya çıkar (ŞEKİL 2.1.1 Sadler’dan [4]).



ŞEKİL 2.1.1 Farengial kemerlerin embriyolojik gelişimi

Yukarıdan görülen farengial kemerlerin ventral kısmı, dilin gelişimini göstermektedir. A. 5 hafta [~6 mm]. B. 5 ay. Tiroid oluşumunun kökeni olan foramen cecum'un konumu dikkat çekmektedir.

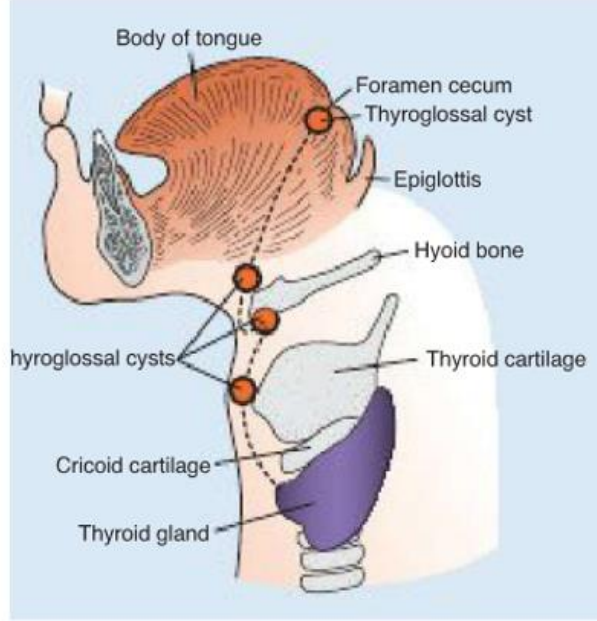
Daha sonra, tiroid farengial bağırsak önünde, iki loblu bir divertikül olarak iner (ŞEKİL 2.1.2 Sadler’dan [4]).



ŞEKİL 2.1.2 Tiroid primordiumunun oluşumu ve göçü

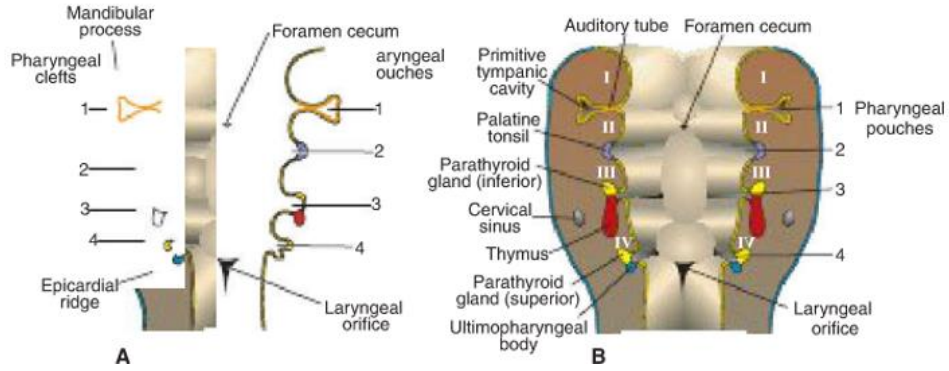
A. Tiroid primordiumu tuberkulum imparın hemen kaudalinde farinksin orta hattında epitelyal bir divertikül olarak ortaya çıkar. B. Tiroidin göç yolu ve erişkindeki konumunun gösterimi

Bu göç sırasında, tiroid bezini dil ile dar bir kanal olan tiroglossal kanal bağlar. Bu kanal daha sonra kaybolur. Kanalin eksik obliterasyonu tiroglossal kanal kistleri, lingual tiroid veya piramidal lob gibi anormalliklere yol açar. Tiroglossal kist, tiroid bezinin göç yolu boyunca herhangi bir noktada yer alabilir, ancak her zaman boyun orta hattına yakın veya içinde bulunur (ŞEKİL 2.1.3 Sadler'dan [4]).



ŞEKİL 2.1.3 Tiroglossal kistin anatomik yerleşimi

Daha ileri gelişmeyle birlikte, tiroid bezi hyoid kemik ve larinks kıkırdaklarının önünde aşağı doğru iner. Yedinci haftada trakeanın önünde son konumuna ulaşır. Bu sırada küçük bir median istmus ve iki lateral lob elde etmiştir. Tiroid, üçüncü ayın sonunda yaklaşık olarak fonksiyon göstermeye başlar ve bu sırada kolloid içeren ilk foliküller görünür hale gelir. Foliküler hücreler, tiroidin ve triiyodotironinin kaynağı olarak hizmet eden kolloidi üretir. Ultimobransiyal cisimden türeyen parafoliküler hücreler veya C hücreleri ise kalsitoninin kaynağı olarak görev yapar (ŞEKİL 2.1.4 Sadler'dan [4]).



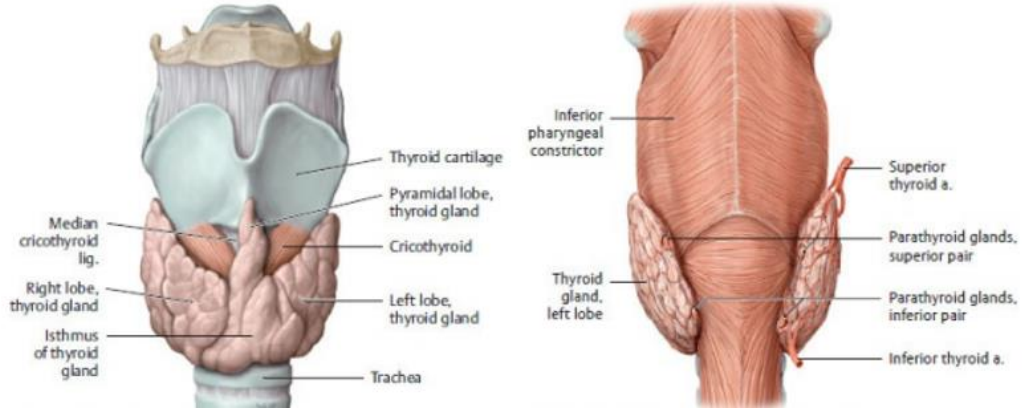
ŞEKİL 2.1.4 Farengeal olukların ve torbaların gelişimi

A. İkinci kemer, tüm farengeal olukları tıkayacak şekilde genişler. İkinci kemerden dış kulak oluştuğunda birinci oluk tıkanır. İkinci kemerin kaudal yönde aşırı büyümesi, üçüncü ve dördüncü kemerleri örtterek ikinci, üçüncü ve dördüncü farengeal olukları gömer.

B. İkinci, üçüncü ve dördüncü farengeal oluk kalıntıları oblitere olur ve servikal sinüsü oluşturur.

2.2 Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi iki loba bölünmüş olup bu loblar, ikinci ve üçüncü trakeal halkaların orta hattını geçen isthmus adı verilen bir bağ ile birbirine bağlanır. Anatomik pozisyonunda tiroid bezi, sternothyroid ve sternohyoid kaslarının arkasında yer alır, krikoid kıkırdağı ve trakeal halkaların etrafını sarar. Tiroid, larengeal tiroid kıkırdağından aşağıda konumlanır ve genellikle C5-T1 vertebra seviyelerine denk gelir. Tiroid, Berry ligamenti olarak da bilinen bir bağ dokusu aracılığıyla trakeaya bağlanır. Bu ligament her bir tiroid lobunu trakeaya bağlar. Tiroid bezi, özefagus, farenks ve trakea ile boynun visseral bölümünde bulunur ve pretrakeal fasya ile sınırlanır (Şekil 2.2.1 Gilroy'dan [5]). [6]



ŞEKİL 2.2.1 Tiroid bezinin anatomik konumu

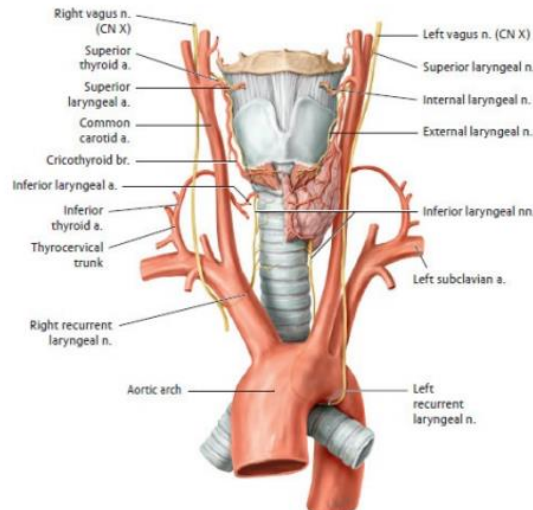
"Normal" tiroid bezi, iyi sınırlı merkezi bir isthmus ile simetrik yan loblara sahiptir. Tiroid bezi genellikle her lobun en arka kısmında Zuckerkandl tuberkülü olarak adlandırılan piramidal bir uzantı içerir. Bununla birlikte, tiroid bezi birçok morfolojik varyasyona sahip olabilir.[6]

Normal tiroid, bir kelebeği anımsatan şekle sahiptir ve ince bir isthmus tarafından birbirine bağlanan iki büyük lateral lobdan oluşur. Her lateral lobun genişliği 2-2,5 cm, uzunluğu 5-6 cm ve derinliği 2 cm kadardır. Üst ve alt uçları (birinde sivri bir şekil ve diğerinde küt kenarlar bulunan) sırasıyla üst ve alt tiroid kutupları olarak adlandırılır. Bir lob diğerinden daha büyük olabilir (genellikle sağ lob) ve isthmus olağanüstü geniş olabilir. Piramidal lob, tiroglossal kanalın bir kalıntısı olarak tiroidlerin yaklaşık %40'ında bulunur; bu, istmustan yukarı doğru uzanan ve tiroid kıkırdağı yüzeyinde yer alan dar bir tiroid dokusu olarak ortaya çıkar. Piramidal lobun belirgin bir şekilde büyümesi, hiperplazi veya Hashimoto tiroiditi gibi yaygın bir patolojik süreçten kaynaklanabilir[7].

Yetişkin tiroidin normal ağırlığı, guatr olmayan bölgelerde 15-25 g arasındadır. Bununla birlikte, cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, hormonal durum, bezin fonksiyonel durumu ve iyot alımı gibi önemli bireysel farklılıklar vardır. Örneğin, tiroid bezleri kadınlarda erkeklere göre daha büyük ve ağırdır. Hamilelik ve adet döngüsünün salgılayıcı fazında daha da büyür[8].

İnce lifli bir kapsül tiroidi sarar. Bu kapsüle bağlı olarak, tiroid parankimi içine giren ve onu lobüllere (tiromerlere) bölen septalar bulunur. 20-40 yaş arası erişkin otopsilerinden elde edilen 138 örnek üzerinde yapılan bir çalışmada, tiroid kapsülünün mikroskopik bütünlüğü değerlendirilmiştir. Tüm kapsüller tam gibi görünse de mikroskopik olarak vakaların %62'sinde yer yer eksik olduğu tespit edilmiş. Ayrıca, tiroid folikülleri vakaların %14'ünde tiroid kapsülü içinde ve %88'inde perikapsüler bağ dokusunda bulunmuş[9].

Tiroid bezi son derece zengin bir vasküler kaynağa sahiptir ve böbreğin yaklaşık altı katı, beyinden ise görece üç-dört kat daha fazla kanla beslendiği tahmin edilmektedir. Üst ve alt tiroid arterlerinden kan alır. Bu damarlar beze üst ve alt yönlerden kan sağlar. Üst tiroid arteri, tiroid kıkırdağının üst boynuzunun seviyesine yakın bir yerde ortaya çıkan dış karotis arterinin ilk dalıdır. Üst tiroid arteri daha sonra sternotiroid kasın arkasında, ön, alt ve orta hatta ilerleyerek tiroid bezinin üst kutbuna ulaşır. Bu noktadan itibaren üst tiroid arteri dallanır. Bir dallanma noktası tiroid bezinin dorsal yüzeyinden aşağı doğru iner. Diğer yüzeyel dal, sternotiroid kası ve tirohyoid kasları boyunca ilerleyerek bu kaslara ve sternohyoid kasına dallar sağlar. Yüzeysel dal daha sonra krikotiroid dalını verir ve istmusa, lateral lobların iç yüzlerine ve varsa piramidal loba kan sağlar (Şekil 2.2.2 Gilroy'dan [5]).[10]



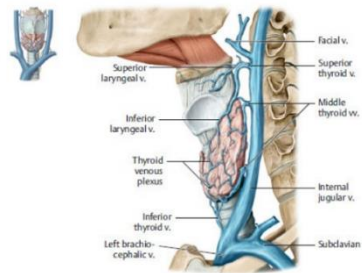
ŞEKİL 2.2.2 Tiroid bezinin arter ve sinirleri

Normal tiroidin rengi kahverengimsi kırmızıdır. Yaşlı bireylerin bir kısmında nadiren görülen bir fenomen, foliküler hücrelerde melanin benzeri bir pigment birikimidir ve bezin incelemesinde kolayca fark edilen karakteristik kömür siyahı bir leke oluşturur. Bu fenomen için melanosisi tiroidi-siyah tiroid terimleri kullanılmaktadır. Bu değişiklikler, kronik minosiklin tedavisi gören hastaların tiroidlerinde daha belirgin bir şekilde görülen değişikliklerle aynıdır.[11] Ultrayapısal olarak, granüllerin bazıları lipofuscin tipi pigment içerirken, çoğunda da kolloid bulunur, böylece ambilisozomlar oluşur.[12] Siyah tiroid ile tiroid karsinomu arasında bir ilişki bildirilmiştir. Kandil, siyah tiroidli hastaların %65'inde, çoğunlukla papiller tip olan tiroid karsinomunu bulmuştur.[13, 14] Siyah tiroid içinde gelişen papiller karsinomlarda, malign hücrelerin çevreleyen tiroid dokusuna göre azalmış pigmentasyonu tipiktir. Bu fenomenin olası bir nedeni olarak, tümör hücrelerindeki anormal tiroid peroksidazı öne sürülmüştür.[15]

Tiroid parankiminin nodülerliği, endokrinolojik olarak normal bireylerin kabaca %10'unda tespit edilir ve prevalansı yaşlı hastalarda artmaktadır.[16]

Tiroid bezi, süperior, orta ve inferior tiroid venleri aracılığıyla drene edilir. Orta ve superior tiroid venleri dolambaçlı bir yol izler ve sonunda boynun her iki tarafında internal juguler vene dökülür. Inferior tiroid venin drenajı ise subklavyen veya brakioyosefalik venlere girer ve manubriumun hemen arkasında yer alır.

Tiroid bezinin lenfatik drenajı, alt derin servikal, prelarengeal, pretrakeal ve paratrakeal nodları içerir. Özellikle paratrakeal ve alt derin servikal nodlar, istmus ve inferior lateral lobların lenfatik drenajını alır. Tiroid bezinin üst kısımları ise superior pretrakeal ve servikal nodlara dökülür. (Şekil 2.2.3 Gilroy'dan [5]).



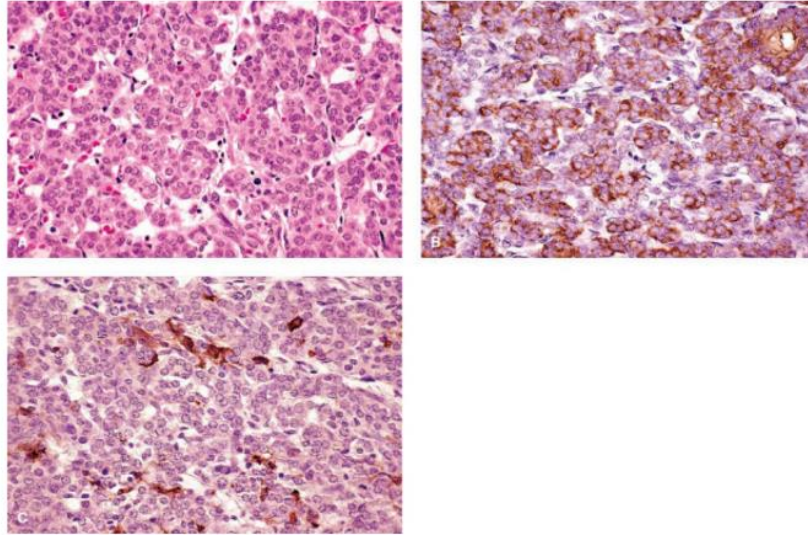
ŞEKİL 2.2.3 Tiroid bezinin venleri

Tiroid bezi, otonom sinir sistemi tarafından başlıca inerve edilir. Vagus siniri, ana parasempatik lifleri sağlarken, sempatik lifler sempatik gövdenin inferior, orta ve superior gangliyonlarından köken alır. Bu sinirler, hormonal üretim veya salgı kontrolünde rol oynamaz, ancak genellikle damar yapısını etkiler.

2.3 Tiroid Bezi Histolojisi

Mikroskopik olarak, başlangıçta solid olan tiroid anlağı, gebeliğin dokuzuncu haftasında foliküler hücrelerin kordonlarını ve plakalarını oluşturmaya başlar. Onuncu haftada küçük foliküller ortaya çıkar. Bu primitif foliküllerin içinde, 20. haftaya kadar morfolojik özelliklerini kazanan ince granüler bir madde birikmeye başlar ve kolloid olarak adlandırılır. 14. haftada, kolloid içeren merkezi bir lümene sahip iyi gelişmiş foliküller bulunur[17].

İkincil foliküller, birincil foliküllerden tomurcuklanarak ortaya çıkar; embriyo yaklaşık 160 mm uzunluğa ulaşana kadar sayıları artar. Bu süreden sonra foliküller büyürken, sayıları aynı kalır. Yoğun uyarılma altında, yetişkin tiroid yeni foliküller oluşturabilir. Hem foliküler hücrelerin sitoplazması hem de lümen içi kolloid, tiroglobulin (TGB) pozitifdir. İşaretlenmiş amino asit çalışmaları, TGB sentezinin aslında morfolojik olarak folikül oluşumu ve kolloid salgılanması tanımlanmadan önce dilin tabanında hala solid bir kitle olan tiroidin çok daha erken bir aşamada başladığını göstermiştir. Fetal tiroid bezi, intrauterin büyümenin dördüncü ayına (taç-kuyruk uzunluğu 18 mm) kadar hızla gelişir. Doğumdan sonra, tiroid büyüme hızı vücudun büyüme hızıyla paraleldir ve normal yetişkin ağırlığına yaklaşık 15 yaşında ulaşır (**Şekil 2.3.1** Shepard'dan [18]).

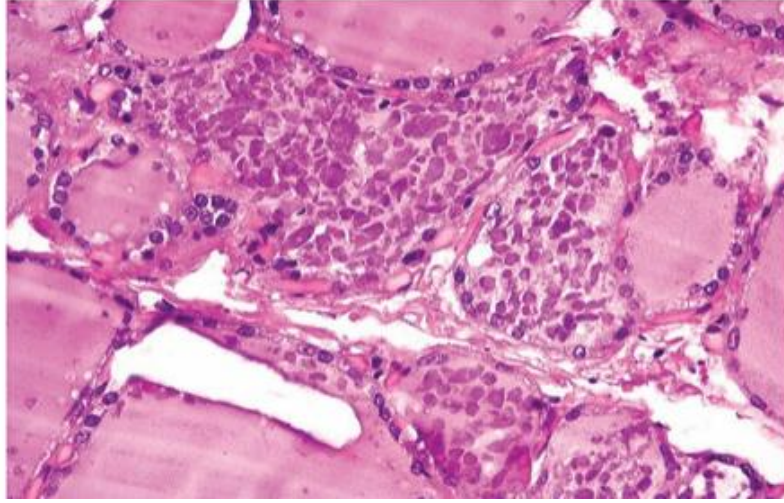


Şekil 2.3.1 14 haftalık bir fetüste gelişmekte olan tiroid bezi

- A: Çoğunlukla solid bir proliferasyon içinde nadir primitif foliküller görülür.
- B: Foliküler hücrelerin sitoplazması ve primitif foliküllerin lümeninde bulunan madde TGB için immünreaktiftir.
- C: Kalsitonin immün boyamasında görüldüğü gibi, C hücreleri foliküllerin içinde dağılmıştır.

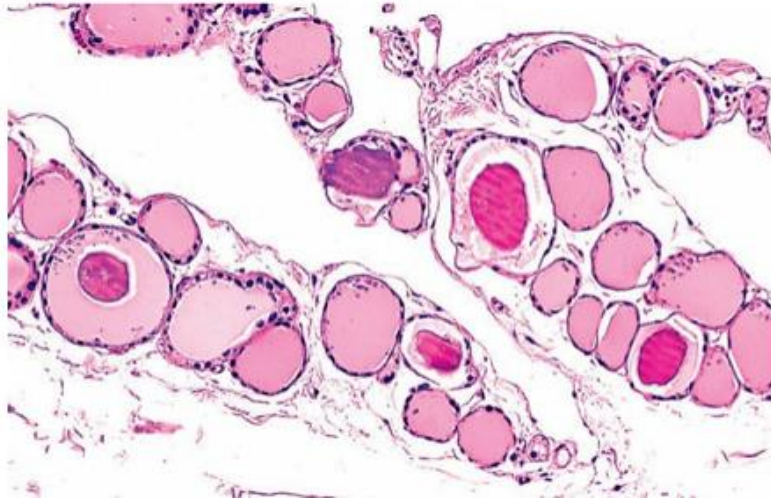
Tiroidin temel birimi, tek bir epitelyal hücre tabakasıyla kaplı olan ve bir bazal membran üzerinde yuvarlak-hafif oval yapı olan foliküldür. Folikülün lümeni, TGB dahil olmak üzere foliküler hücreler tarafından salgılanan proteinlerden oluşan kolloid içerir. Foliküller, gevşek fibrokonnektif doku tarafından birbirinden ayrılır ve ortalama çapları 200 µm'dir. Boyutları tiroidin fonksiyonel durumuna ve bireyin yaşına bağlı olarak aynı bez içinde dahi değişebilir. Foliküllerin şeklinde değişiklikler olabilir, ancak uzunlamasına foliküller hiperplastik veya neoplastik durumların bir özelliği veya genişleyen bir kitlenin bası etkisi sonucunda oluşabilir.

Kolloid, aktif olarak salgılanan bezde soluk eozinofilik bir görünüme sahipken, dinlenme durumundaki foliküllerde derin eozinofilik bir boyama gösterir. Dinlenme durumundaki foliküllerin kolloidinde genellikle çeşitli şekillerde bir araya gelen birçok küme görülür, bu da yapay pıhtılaşma benzeri fenomeni düşündürür (Şekil 2.3.2 Rosai'den [19]).



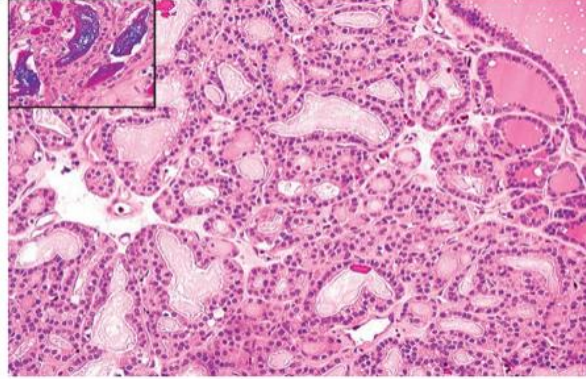
Şekil 2.3.2 Yapay pıhtılaşma benzeri fenomen

Bazı foliküllerde, kolloidin amfofilik veya bazofilik bir boyanması olabilir, bunun muhtemelen TGB molekülündeki asidik grupların miktarında bir artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir (Şekil 2.3.3 Rosai'den [19]).



Şekil 2.3.3 Kolloidin amfofilik-bazofilik boyanması

Bu fenomenin en ileri ifadesinde, lümen içeriği belirgin bir müsin benzeri görünüm kazanır (Şekil 2.3.4 Rosai'den [19]).



Şekil 2.3.4 Bazofilik kolloid materyal

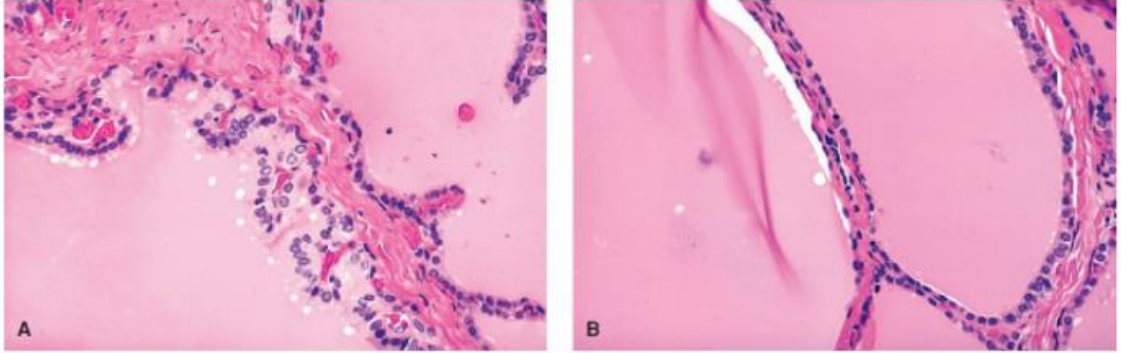
Bu foliküllerin çoğunda bulunan bazofilik kolloid, sağ üst köşedeki foliküllerde bulunan daha tipik kırmızı kolloidden farklıdır.

Küçük resim: Alcian mavisi-PAS boyaması, bazofilik kolloidin müsinöz karakterini vurgular.

Foliküller içinde bulunan glikoprotein materyal, Periyodik Asit-Schiff (PAS) ve Alcian mavisi ile boyanır ve TGB için immün reaktiftir. Aktif olarak çalışan bezlerde, foliküler epitel ile kolloid arasında küçük bir vakuol sırası görülür; bunlara ‘geri emilen vakuoller’ denir.

Folikülü döşeyen epitelyal bez hücrelerine tirositler denir; bunların yanında C hücreleri olarak bilinen ikinci bir hücresel bileşen bulunur. Folikülleri döşeyen hücreler, foliküler hücreler veya tirositler olarak bilinen hücreler, bezin işlevsel durumuna bağlı olarak şekil ve boyut değişiklikleri gösterir. Bir morfolojik süreklilik göstergesi olarak üç ana tip tanımlanmıştır: yassı (endotelioid), kübik ve kolumnar (silindirik) hücreler. Endotelioid hücreler nispeten inaktiftir. Kübik hücreler (yükseklikleri genişliklerine eşit olanlar), en yaygın olanlardır ve ana işlevleri kolloid salgılamaktır. Daha nadir görülen kolumnar hücreler ise TGB içeren kolloidi geri emer, aktif hormonları serbest bırakır ve bu hormonları kan damarlarına atarlar; bunlar apikal bir kutikül, apikal lipit damlacıkları ve bir veya daha fazla bazal vakuol (Bensley vakuolleri) içerebilir. Folikül ve foliküler hücre düzeyinde işlevsel polarite belirgindir. Bir tek folikülde bir tarafta endotelioid

hücreler, diğer tarafta ise kübik veya alçak kolumnar hücreler olabilir (Şekil 2.3.5 Rosai'den [19]).

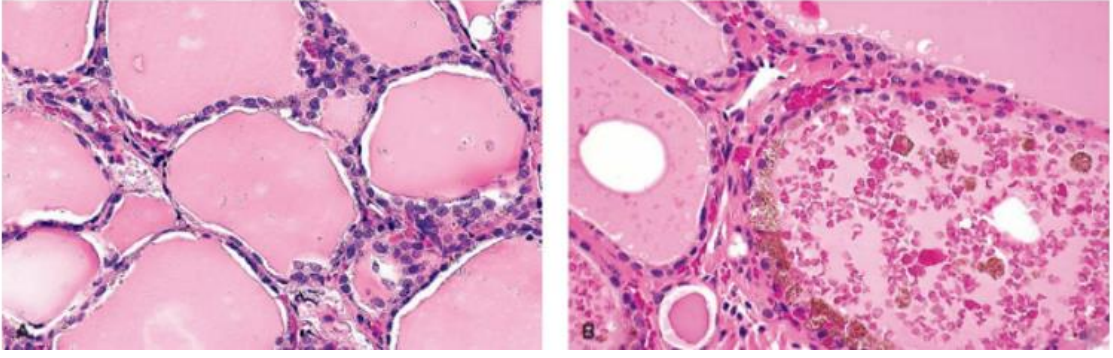


Şekil 2.3.5 Aktif ve dinlenme durumundaki folikül epiteli

A: Sağdaki folikülün epitel hücreleri düşük küboidal ve nispeten aktif değildir. Bitişik folikül ise daha uzun bir epitele sahip olup, reabsorpsiyon vakuolleri taşımaktadır.

B: Aynı folikülde epitel hücreleri bir tarafında yassı, diğer tarafında ise küboidal olarak görünür.

Hücresel düzeyde, tüm foliküler hücreler belirgin bir polarite gösterir. Tabanları bazal membrana otururken, apeksleri folikül lümenine doğru yönlendirilmiştir. Nükleusun boyutu ve konumu ile sitoplazmanın bazı bileşenleri önemli ölçüde değişebilir. Hormon üretimi yapmayan tiroide, nükleus yuvarlak veya oval, hücrenin merkezine doğru yerleşik ve genellikle eksantrik konumda bir nükleol içerir. Kromatin yapısı ince granüler veya kabalaşmış olabilir. Aktif olarak hormon salgılayan hücrelerde, nükleus büyümüş durumdadır; sitoplazmanın çoğunlukla apikal genişlemesinden dolayı, bazal bir konum kazanır. Sitoplazma genellikle zayıf eozinofiliktir; yalnızca nadiren granüler ve yoğun eozinofilik, yani onkositik görünebilir. Paratiroid hücrelerinin aksine, sitoplazmalarında az miktarda veya hiç glikojen bulunmaz. Ara sıra, foliküler hücre sitoplazması lipofuscin tipi altın-kahverengi bir pigment içerebilir. Bu pigment melanin benzeri pigmentten ayırt edilmelidir (Şekil 2.3.6 Rosai'den [19]).



Şekil 2.3.6 Lipofuscin ve siyah pigment birikimi

A: Foliküler hücrelerin sitoplazmasında lipofuscin bulunmaktadır.

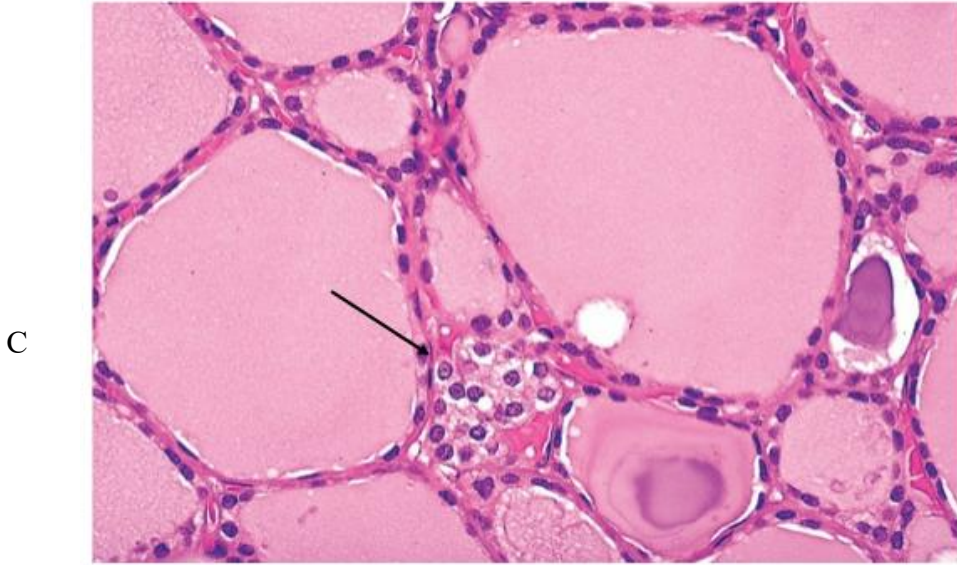
B: Minosiklin tedavisi görmeyen 73 yaşındaki bir hastanın tiroidinde foliküler epitel ve kolloidde granüler siyah pigment bulunmaktadır.

C hücreleri (parafoliküler hücreler), tiroid bezinin minör bir bileşenini temsil eder. Tahminlere göre, bezin kütlelerinin %0,1'inden fazlasını oluşturmamaktadır düşünülmemektedir. Bu hücreler peptid hormonu kalsitoninin üretiminden sorumludur. "C hücreleri" terimi, bu hormonun salgılanması ve depolanmasındaki rolünü vurgulamak için Pearse tarafından kullanılmıştır[20]. Kalsitonin için immün boyama yapılması şu anda C hücrelerinin gösteriminde en güvenilir yöntemdir. Hematoksilin ve eozin ile boyanan kesitlerde C hücreleri zorlukla tanımlanır. Bu hücreler çokgen görünür ve granüler, hafif eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Bu sitoplazma, foliküler hücrelerinkinden daha geniş ve daha soluktur. Nükleus yuvarlak-oval, soluk renkte ve merkezi bir nükleolusa sahiptir.

C hücreleri, tiroid foliküllerinin içinde, tek tek veya küçük gruplar halinde bulunur. Özellikle, çoğu foliküler hücrelerin tabanlarında (bu nedenle parafoliküler) foliküler lümenle temas etmeden yer alır. Elektron mikroskobu, C hücrelerinin tiroid interstisyumundan foliküler bazal laminayla ayrıldığı intrafoliküler bir konumda olduğunu göstermiştir. C hücrelerinin interfoliküler stromada bulunduğu, ultra yapısal olarak hiçbir zaman ikna edici bir şekilde gösterilmemiştir.[21]

C hücrelerinin çevreleyen foliküler hücrelerin ötesine uzanan belirgin sitoplazmik uzantıları bulunabilir. Yetişkinlerde ve yenidoğanlarda, C hücreleri, tiroid loblarının orta ve üst üçte birine, ultimobrankial cisimlerin tiroid median anlaj ile birleştiği alana sınırlıdır. C hücrelerinin sayısı bezin gelişimine bağlı olarak değişir ve erken yaşlarda daha fazladır. Bir çalışmada, yenidoğan ve çocuklarda küçük büyütme alanında 100'e kadar C hücresi tespit edilirken, yetişkinlerde küçük büyütme alanında en fazla 10 hücre sayılmıştır [22]. Başka bir çalışmada, genç ve orta yaşlılar arasında C hücrelerinin sayısında fark bulunmamışken, yaşlılarda bu hücrelerin sayısı değişken gözlemlenmiştir[23]. Ancak, yetişkinlerde farklı yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar gösterilmemiştir.

Diğer çalışmalar, normal yetişkin tiroid bezinin, bazen büyük nodüller şeklinde, çok sayıda C hücresi içerebileceğini doğrulamıştır (Şekil 2.3.7 Gibson'dan [24]). Gibson ve ark. bu tür C hücresi nodüllerinin, özellikle 50 yaş üzeri erkeklerde, kalsiyum metabolizması bozukluğu ve medüller karsinom aile öyküsü olmadığında, medüller karsinomun bir öncüsü olmadığını, bunun yerine embriyonik C hücresi göçünün ve bez içinde yayılımının kısmi bir başarısızlığı veya yaşa bağlı hiperplazinin göstergesi olabileceğini öne sürmüştür.[24]



Şekil 2.3.7 C hücresi grubu

hücrelerinin başlıca ultra yapısal özelliği, 60-550 nm çapında değişen nöroendokrin tip sekretuar granüllerin varlığıdır. İki ana tip granül tanımlanmıştır. Tip I granüllerin ortalama çapı 280 nm olup, hafif elektron yoğunluğuna sahip, ince granüler bir içeriğe sahiptir ve sınırlayıcı membranlarına bitişik haldedirler. Tip II granüller daha küçüktür (ortalama çapı 130 nm) ve elektron yoğun bir içeriğe sahiptir; bu granüller, sınırlayıcı membranlardan küçük ancak belirgin bir elektrondan fakir boşlukla ayrılmıştır. Çoğu normal C hücresi, tip I sekretuar granüllerle doludur ve tip II granüller az miktardadır. Ultra yapısal düzeyde gerçekleştirilen immünohistokimyasal çalışmalar, tip I ve tip II sekretuar granüllerin immün reaktif kalsitonin içerdiğini göstermiştir.[25]

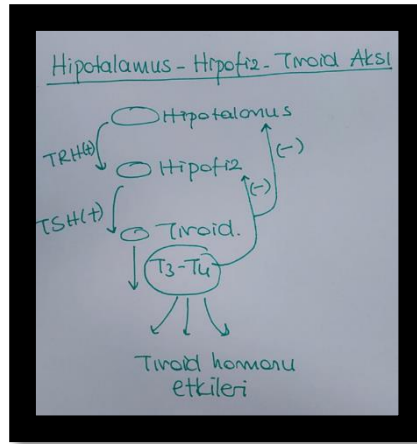
2.4 Tiroid Bezi Fizyolojisi

Tiroid hormonu, metabolizmayı, büyümeyi ve birçok diğer vücut fonksiyonunu kontrol etmesiyle bilinir. Tiroid bezinin, ön hipofiz bezinin ve hipotalamusunun bir araya gelerek oluşturduğu bir özdenetim devresi olan hipotalamik-hipofiz-tiroid eksenini bulunmaktadır. Tiroid bezinin ürettiği başlıca hormonlar tiroksin veya tetraiyodotironin (T4) ve triiyodotironin(T3)'dir. Hipotalamustan tiotropin salgılayıcı hormon (TRH), ön hipofiz bezinden tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve T4, uyumlu bir şekilde çalışarak uygun geri besleme mekanizması ve homeostazı sağlar. Tiroid bezinin yetersiz çalışması nedeniyle ortaya çıkan hipotiroidizm genellikle bradikardi, soğuğa duyarlılık, kabızlık, yorgunluk ve kilo alımı şeklinde kendini gösterir. Buna karşılık, tiroid bezinin artmış fonksiyonu nedeniyle ortaya çıkan hipertiroidizm, kilo kaybı, sıcak intoleransı, ishal, ince titreme ve kas zayıflığı gibi belirtilerle kendini gösterir.

İyot, ince bağırsakta emilen bir iz elementidir. T3 ve T4'ün ayrılmaz bir parçasıdır. İyot kaynakları arasında iyotlu sofrata tuzu, deniz ürünleri ve sebzeler bulunur. İyot alımının azalması iyot eksikliği ve tiroid hormonu sentezinin azalmasına ve sonrasında kretenizm, guatr, miksödem ve hipotiroidizm gibi durumlara yol açabilir.[26-28]

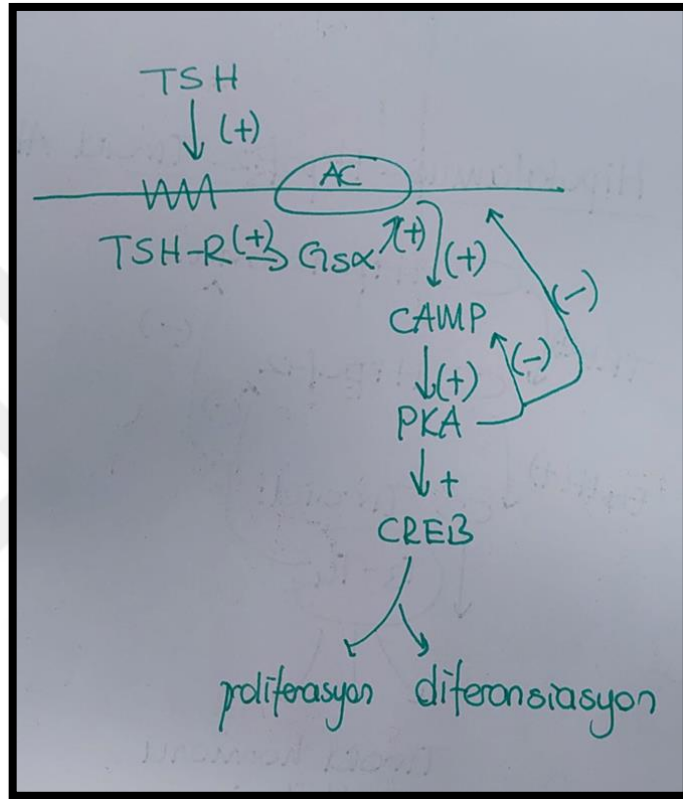
Tiroid hormonunun düzenlenmesi hipotalamusda başlar. Hipotalamus, tirotropin salgılayıcı hormonu (TRH) hipotalamik-hipofizyal portal sistem aracılığıyla ön hipofiz bezine salgılar. TRH, hipotalamusun periventriküler çekirdek (PVN) hücrelerinde oluşan bir peptid hormonudur. Bu hücreler nörosekretuar nöronlarını hipofiz portal dolaşımına kadar uzatır, burada TRH, ön hipofize ulaşmadan önce yoğunlaşabilir.

TRH, tropik bir hormondur, yani hücreleri dolaylı olarak etkiler ve önce diğer endokrin bezleri uyarır. Anterior hipofiz bezindeki TRH reseptörlerine bağlanarak G-protein ile ilişkili bir reseptör aracılığıyla bir sinyal kaskadı oluşturur. Gq proteini aktivasyonu, fosfoinozitid-spesifik fosfolipaz C (PLC) aktivasyonuna yol açar. PLC, fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat (PIP) 'i inositol 1,4,5-trifosfat (IP) ve 1,2-diasilgliserol (DAG) 'e hidroliz eder. Bu ikinci haberciler hücresel kalsiyum depolarını harekete geçirir ve protein kinaz C'yi aktive ederek aşağı akışta gen aktivasyonunu ve TSH'nin transkripsiyonunu sağlar. TRH ayrıca hipotalamus-hipofiz-prolaktin eksenini aracılığıyla ön hipofizde tropik olmayan bir etkiye sahiptir. Tropik olmayan bir hormon olarak, TRH doğrudan anterior hipofizdeki laktotrop hücreleri uyarak prolaktin üretimini tetikler. Serotonin, gonadotropin salgılayan hormon ve östrojen gibi diğer maddeler de prolaktin salınımını uyabilir. Prolaktin meme dokusu büyümesine ve laktasyona neden olabilir (Şekil 2.4.1)[29].



Şekil 2.4.1 Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Aksı

TSH, kana salınır ve tiroid folikül hücresinin bazolateral yüzeyinde bulunan tiroid stimüle edici hormon reseptörüne (TSH-R) bağlanır. TSH-R, bir Gs-protein ile ilişkili reseptördür ve aktive olması adenilil siklazın ve hücre içi cAMP seviyelerinin aktive olmasına yol açar. Artan cAMP, protein kinaz A'yı (PKA) aktive eder. PKA, proteinleri fosforile ederek işlevlerini değiştirir (Şekil 2.4.2).



Şekil 2.4.2 Tiroid stimüle edici hormonun çalışması

Bununla başlayan tiroid sentezinin beş adımı aşağıda belirtilmiştir:

-Tiroglobulin Sentezi: Tiroid foliküllerindeki tiroisitler, tiroglobulin adı verilen bir protein üretir. TGB hiçbir iyot içermez ve foliküllerin lümeninde depolanan bir öncü proteindir. Endoplazmik retikulumda üretilir. Golgi aygıtı onu veziküllere paketler ve ardından ekzositoz yoluyla foliküler lümene girer.

-İyot Alımı: Protein kinaz A fosforilasyonu, bazolateral Na^+ -I- simporterlerinin, Na^+ - K^+ -ATPaz tarafından desteklenen, dolaşımdan iyot almak için artan aktivitesine neden olur. İyot daha sonra bazolateral taraftan hücrenin apeksine doğru diffüze olur, buradan pendrin taşıyıcısı aracılığıyla kolloid içine taşınır.

-Tiroglobulinin İyotlanması: Protein kinaz A ayrıca enzim olan tiroid peroksidaz (TPO) 'ı fosforile ederek aktive eder. TPO'nun üç işlevi vardır: oksidasyon, organifikasyon ve eşleştirme reaksiyonu.

Oksidasyon: TPO, iyodini iyoda oksitlemek için hidrojen peroksiti kullanır. TPO için apikal bir enzim olan NADPH-oksidaz, hidrojen peroksit üretir.

Organifikasyon: TPO, tirozin kalıntılarını iyotlar ve tirozin içeren tiroglobulin proteiniyle bağlar. Bu, tek iyotlu tirozin (MIT) ve iki iyotlu tirozin (DIT) oluşturur. MIT, tek bir tirozin kalıntısına sahip ve iyotla, DIT ise iki tirozin kalıntısına sahiptir.

Eşleştirme reaksiyonu: TPO, iyotlu tirozin kalıntılarını birleştirerek T3 ve T4 oluşturur. MIT ve DIT, T3'ü oluşturmak için birleşirken, iki DIT molekülü T4'ü oluşturur.

-Depolama: Tiroid hormonları, foliküler lümende tiroglobulin ile bağlanarak depolanır.

-Salınım: Tiroid hormonları, tirositler tarafından aşağıdaki adımlarla fenestrasyonlu kapiller ağa salınır (Şekil 17):

- 1.Tirositler, iyotlu tiroglobulini endositoz aracılığıyla alır.
- 2.Lizozom, iyotlu tiroglobulin içeren endozom ile birleşir.
- 3.Endolizozomdaki proteolitik enzimler, tiroglobulini MIT, DIT, T3 ve T4'e ayırır.
- 4.T3 (%20) ve T4 (%80), MCT8 taşıyıcısı aracılığıyla fenestrasyonlu kapillerlere salınır.
- 5.Deiyodinaz enzimleri, DIT ve MIT'ten iyot moleküllerini çıkarır. İyot geri kazanılabilir ve hücre içi bir iyotid havuzuna yeniden dağıtılabilir.[26, 29, 30]

Tiroid hormonları lipofiliktir ve taşıma proteinlerine bağılı olarak dolaşırlar. Sadece tiroid hormonunun küçük bir kısmı (%0,2) serbest ve aktiftir (serbest T4). Taşıyıcı proteinler arasında tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin ve albumin bulunur. TBG T4'ün çoğunluğunu (2/3'ü) taşıırken, transtiretin tiroksin ve retinolü taşır.

T3 ve T4 hedef bölgeye ulaştığında, bağlayıcı proteinlerinden ayrılabilir ve hücrelere difüzyon veya taşıyıcı aracılığıyla girebilir. T3 reseptörleri, ligand bağlanmadan önce çekirdek içinde DNA'ya zaten bağılıdır. T3 veya T4 daha sonra ilgili dokuda nükleer alfa veya beta reseptörlere bağlanır ve belirli genlerin etkinleşmesine ve hücreye özgü tepkilere neden olan transkripsiyon faktörlerinin etkinleşmesine yol açar.

Tiroid hormonları karaciğerde sülfasyon ve glukuronidasyon yoluyla parçalanır ve safra ile atılır.

Tiroid reseptörleri hem T3 hem de T4'e bağlanabilen transkripsiyon faktörleridir. Ancak, T3 için çok daha yüksek bir bağlanma afinitesi vardır. Sonuç olarak, T4 nispeten etkisizdir. Deiyodinazlar T4'ü aktif T3 veya aktif olmayan ters T3 (rT3) formuna dönüştürür. Üç tür deiyodinaz vardır: tip I, II ve III.

Tip I deiyodinaz (DIO1) ve tip II deiyodinaz (DIO2) karaciğer, böbrekler, kaslar ve tiroid bezlerinde bulunur. Tip III deiyodinaz (DIO3) santral sinir sistemi ve plasenta gibi bölgelerde bulunur. DIO1 ve DIO2 T4'ü aktif T3 formuna dönüştürürken, DIO3 T4'ü aktif olmayan rT3 formuna dönüştürür[31].

2.5 Tiroid Bezinin Tümör Dışı Hastalıkları

2.5.1 Tiroidin Konjenital Anomalileri

Tiroglossal duktus anomalileri, tiroglossal kanalın lokal olarak persistansının bir sonucudur. Bu anomali, foramen cecum ya da suprasternal çentiğe bağlı bir sinüs kanalı veya kör tübüler bir yapı şeklinde olabilir. Kist döşeyici epitel hücrelerinin salgısı sonucunda kistik bir genişleme persiste duktusa eşlik edebilir. Bu kistik değişiklikler belirgin olduğunda, özel olarak tiroglossal kanal kisti olarak adlandırılır. Tipik konumu, boyun orta hattında, hyoid kemiği bölgesindedir[32]. Mikroskopik olarak, kist, TTF-1 pozitif ancak tiroglobulin negatif olan psödostratifiye silindirik veya skuamöz epitel ile döşelidir[33].

Heterotopik tiroid dokusu, sadece tiroglossal kanal kistinin bir bileşeni olarak değil, tiroglossal kanalın herhangi bir yerinde, bazen tek başına dahi anormal olarak bulunabilir. En sık rastlanan yer, dilin tabanıdır ve bu durum yutma güçlüğü ve respiratuvar obstrüksiyona neden olabilir. Mikroskopik (subklinik) düzeyde lingual tiroid dokusu, normal bireylerin %10'unda bulunur. Bu heterotopik tiroid, ana bezde görülen tiroid dokusuyla mikroskopik olarak farklılık göstermez. Bazı durumlarda, etrafında bir kapsül oluşurken; diğer durumlarda foliküller dilin iskelet kasları arasında büyüyebilir, bu da tümör invazyonu gibi görünebilir[34]. Heterotopik tiroid dokusunun izlenebildiği diğer bölgeler arasında ön dil, alt çene bölgesi, larinks, trakea, mediasten ve kalp bulunmaktadır[35-37]. Heterotopik tiroid dokusu ana tiroid bezini etkileyebilecek olan enflamasyon, hiperplazi ve tümörler gibi hastalıklara maruz kalabilir.

Brankial poş anomalileri doğrudan tiroidle ilişkili olmasa da yakın konumları nedeniyle tiroid anomalileri içinde ele alınabilir. Bunlar patent fistül, basit sinüs, kör kist veya kıkırdak adacığı olarak ortaya çıkabilirler. Bunlar genellikle boyunda görülen doğuştan gelen anormalliklerdir ve ilk yaşlarda fark edilirler[38].

Tiroid içinde, solid hücre adacıkları (ultimobronşial cisimlerin veya bronşial poş kompleksi IV-V'nin bir kalıntısı) ve daha az sıklıkla heterotopik kıkırdak, timus dokusu, paratiroid bezleri veya lenfoid komponentle ilişkili olabilecek epitelyal kistler de izlenebilir. Bu tür kistlerin çoğu, bazen lenfoepitelyal kistler olarak adlandırılırlar, Hashimoto tiroiditi etkilenen bezlerde görülür, ancak onun yokluğunda da bulunabilirler[39-41].

2.5.2 Tiroiditler

2.5.2.1 Akut Tiroidit

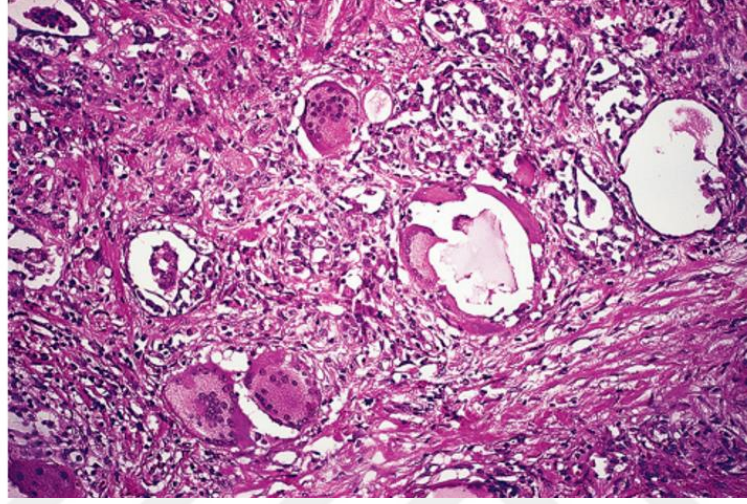
Akut tiroidit genellikle enfeksiyöz kaynaklıdır. Üst solunum yolu enfeksiyonları (örneğin, farenjit, tonsilit), yaygın sepsis veya boyunda açık bir yara ve büyük travmalarla ilişkilendirilebilir. Genellikle yetersiz beslenen bebekleri, yaşlıları ve bağışıklığı zayıflamış hastaları etkiler [42-44]. Morfolojik olarak, akut tiroiditteki ana değişiklikler nötrofil infiltrasyonu ve doku nekrozudur. İltihabi olmayan ve olan formlar mevcuttur, ikinci durum bazen bir apseye dönüşebilir [45]. Akut tiroiditin tanısını doğrulamak için en iyi yöntem, ince iğne biyopsisi ile yapılan yaymanın sitolojik incelemesi ve mikroorganizmaların tespitini sağlayan kültürlerdir.

2.5.2.2 Granümatöz (de Quervain) Tiroiditi

Granülatöz tiroidit genellikle orta yaşlı kadınlarda görülür ve boğaz ağrısı, yutkunma sırasında ağrı ve tiroidde belirgin hassasiyetle birlikte ateş ve halsizlikle kendini gösterir. İlk süreç sona erdikten sonra, bası belirtileri ve/veya hafif hipotiroidizm gelişebilir. Ancak, vakaların çoğunda tam iyileşme görülür. Bazı durumlarda, tiroid bezinin asimetrik tutulumu nedeniyle hastalık tiroid karsinomlarıyla karıştırılabilir[44].

Makroskopik olarak, granülatöz tiroidit genellikle tiroid bezinin tamamını etkiler, ancak bezdeki büyüme sıklıkla asimetriktir. Tipik bir durumda, bez normal boyutunun yaklaşık iki katı büyür. Hastalığın ilerleyen aşamasında, etkilenen bölgeler sertleşir. Riedel tiroiditiyle karşılaştırıldığında en büyük farkı çevreleyen yapılara yapışıklık bulunmamasıdır.

Mikroskopik olarak, belirgin enflamasyon ve yabancı cisim tipi dev hücreleri içeren granülomlar bulunur. Bu granülomların folikülleri sarması ve multinükleer dev hücrelerin (çoğunlukla histiyositik) kolloid fagosite etmesi karakteristiktir (Şekil 2.5.2.2 Rosai'den [19]). Granülomlar çok belirgin değildir ve kazeifikasyon nekrozu çoğunlukla bulunmaz. Dağınık halde fibrozis alanları da izlenebilir. Aynı bezde sürecin farklı aşamalarında alanlar görülebilir[46].



Şekil 2.5.2.2 Granülomatöz (de Quervain) Tiroiditi

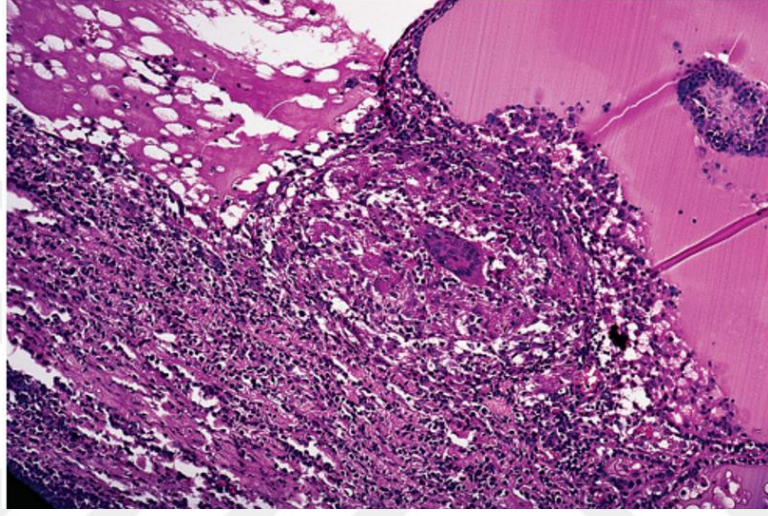
2.5.2.3 Diğer Granülomatöz Tiroiditler

Palpasyon tiroiditi, rastgele dağılmış halde tiroid foliküllerinin içinde histiyositlerin (bazıları köpüklü), lenfositlerin ve birkaç multinükleer dev hücrenin biriktiği, oldukça yaygın, klinik olarak önemsiz ve görsel olarak belirsiz bir süreci ifade etmek için kullanılır. (Ayrıca multifokal granülomatöz folikülit olarak da bilinir.) (Şekil 2.5.2.3 Rosai'den [19]). Aslında, bunlar tiroid bezine uygulanan küçük travmalardan kaynaklanıyor denebilir. Bu travmalar bazen spontane olabilirken, bazen fiziksel muayene sırasında şiddetli palpasyon nedeniyle oluştuğu düşünüldüğünden, "palpasyon tiroiditi" terimi kullanılmaktadır[47].

Tüberkülozun tiroid bezinde birincil klinik belirti olarak görülmesi, patolojik açıdan ilginç bir durumdur. Dissemine miliyer tüberkülozda, nadir de olsa bez

içinde bir tüberkül oluşması yaygındır. Ayrıca, servikal lenf nodları veya larinksin tüberkülozdan ikincil olarak etkilenmesi de mümkündür[48].

Sarkoidoz, sistemik hastalığı olan hastalarda intertisyel (folikülosentrik olmayan) non-nekrotik granülomlar şeklinde tiroidi etkileyebilir. Nadiren, başlangıçta tiroidde kitle olarak ortaya çıkabilir. Sarkoidoz, otoimmün tiroid hastalıkları (Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi) ile ilişkilendirilmiştir[49, 50].



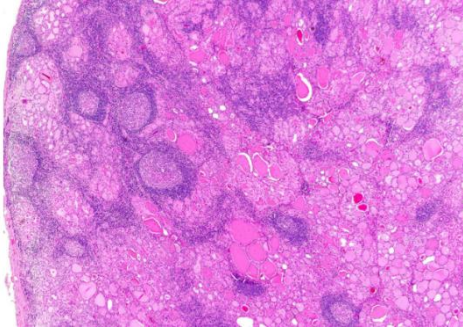
Şekil 2.5.2.3 Palpasyon Tiroiditi

2.5.2.4 Otoimmün Tiroidit

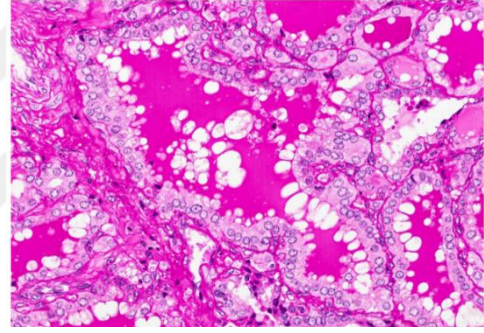
Günümüzde, lenfositik tiroidit ve Hashimoto tiroiditi olarak bilinen tiroid hastalıklarının, otoimmün tiroid hastalığı olarak bir organa özgü, bağışıklık aracılı bir iltihabi bozukluğun farklı aşamalarını veya belirtilerini temsil ettiği yaygın olarak kabul edilmektedir. Bu bozukluk yaygın olup, çoğunlukla kadınları etkiler ve tiroid fonksiyonunu değiştiren otoantikorların üretimiyle karakterizedir. Otoimmün tiroidit ve Graves hastalığı otoimmün tiroid hastalığının iki ana formunu oluşturmaktadır. Bu yorumu destekleyen, iki hastalığın özelliklerini paylaşan vakaların varlığıdır ("hashitoksikoz" olarak adlandırılır), bu da birinin diğerine dönüşebileceğini düşündürmektedir. Başlangıçta tiroid bezinin yaygın veya nodüler hiperaktivitesine ve sonunda foliküler epitelin tükenme atrofisine yol açan bir

bağışıklık aracılı saldırı olduğu düşünülmektedir. Nadiren, bu sıralama tersine dönebilir ve Hashimoto hastalığı ile hipotiroidizmi takiben Graves hastalığı gelişebilir[51-55].

Otoimmün tiroid hastalığının özellikle otoimmün tiroiditin belirleyici ortak özelliği, bezdeki lenfosit infiltrasyonu ve bununla ilişkili germinal merkez oluşumudur. Histolojik olarak, bir vakayı belirli bir kategoriye dahil eden şey, yangıyla beraber foliküllerin görünümüdür: Foliküller yaygın olarak hiperplastik ise Graves hastalığı, göreceli olarak normal ise lenfositik tiroidit (çeşitli formlarda), ciddi hasarlı onkositik foliküler hücreler izleniyorsa klasik Hashimoto tiroiditi düşünülmelidir (Şekil 2.5.2.4.1 ve 2 Rosai'den [19]).



Şekil 2.5.2.4.1 Hashimoto Tiroiditi



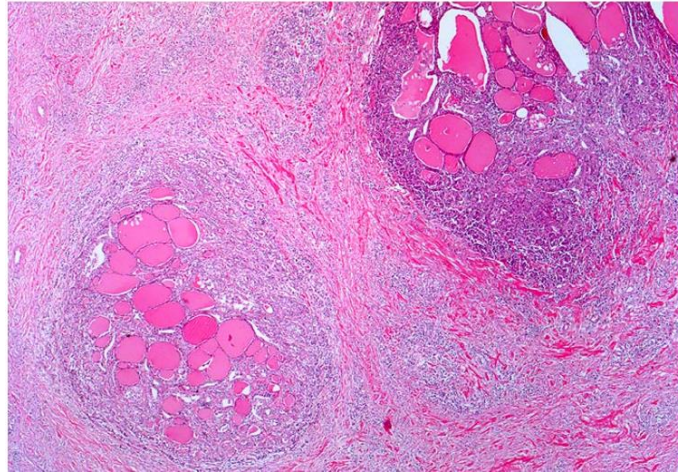
Şekil 2.5.2.4.2 Graves Hastalığı

Bu tanıların kullanımı açısından klinik bulgulara veya doku iltihabına bağlı olarak önemli bir karışıklık mevcuttur. Bazı yazarlar, belirgin lenfosit infiltrasyonu ile karakterize herhangi bir otoimmün tiroid hastalığını Hashimoto tiroiditi terimi altında toplarlar. Pratik açıdan, otoimmün tiroidit sınırlı parankimal hasar varlığında histolojik olarak "lenfositik tiroidit" ve parankimal hasarın belirgin olduğu durumlar için ise "Hashimoto tiroiditi" olarak gruplandırılabilir. "Lenfositik tiroidit" ve "Hashimoto tiroiditi" terimlerini eşanlamlı olarak kullanmak önerilmez, bunun nedenlerinden biri foliküler epitelin morfolojik görünümü ile tiroid fonksiyonu arasında iyi bir uyumun olmasıdır[56-59].

2.5.2.5 Riedel Tiroiditi (Hastalığı)

Riedel hastalığı, cerrahi tiroid hastalıklarının %0,05'lik bir insidansına sahiptir ve kadınların baskın olduğu son derece nadir bir durumdur. Çoğu hasta ötiroiddir. Tiroid palpasyonda, taş gibi sert-odunsu bir yapıya sahip olabilir; bu durumu karşılamak için "lignöz tiroidit" terimi de kullanılmıştır. Bazı hastalarda boyun lezyonu, retroperitoneal, mediastinal veya retroorbital fibrozisle birlikte sklerozan kolanjit gibi sistemik bir hastalığa eşlik edebilir. Riedel hastalığının histopatolojik özellikleri ve her ikisinin de benzer organ tutulumuna sahip olmaları nedeniyle, Riedel hastalığının IgG4 ile ilişkili sistemik bir hastalık spektrumuna ait olduğu düşünülmektedir. Riedel tiroiditi ile IgG4 ile ilişkili sistemik hastalık arasındaki bu bağlantının tanınması, tanı, tedavi ve prognoz açısından önemlidir.

Makroskopik olarak, fibrozis tiroidin tümünü veya bir kısmını tutar ve odunsu-çok sert kıvamda tanımlanır. Fibrozisin tiroid dışına yayılması karakteristiktir. Bu durumda lezyon karsinom ile karıştırılabilir. Histolojik olarak, bezin etkilenen kısımlarında lenfositler ve plazma hücreleri ile infiltrate keloid benzeri fibröz doku izlenir (Şekil 2.5.2.5 Rosai'den [19]). Fibrozis peritiroidal yumuşak dokuları infiltrate eder ve komşuluğundaki anatomik yapılara bası yapabilir. Riedel hastalığı vakalarının %25'inde, fibrotik lezyonun merkezinde bir adenom izlenebilir [60-65].



Şekil 2.5.2.5 Riedel Hastalığı

2.6 Tiroid Tümörleri

Tiroid bezi tümörleri, en yaygın endokrin neoplazilerdir. Büyük çoğunluğu, bezin büyük bir kısmını oluşturan foliküler epitel hücrelerinden köken alır. Küçük bir kısmı ise nöroendokrin sistem bileşeni olan kalsitonin salgılayan C hücrelerinden kaynaklanır. Nadiren, tiroid tümörleri hem C hücrelerinden hem de foliküler hücrelerden oluşabilir. Paratiroid, timus ve tükürük bezleri tümörleri, bezin yakınlığı ve zaman zaman bezin içindeki konumu nedeniyle primer tiroid neoplazileri olarak ortaya çıkabilir. Stromal elemanların primer tümörleri olabilir ve orta hat konumlanan bir organ olduğundan germ hücreli tümörler tiroidde ortaya çıkabilir (Tablo 2.6.1).

Foliküler Hücre Kökenli Tümörler	Tiroid C Hücre Kökenli Karsinom
BENİGN TÜMÖRLER	Medüller tiroid karsinomu
Tiroid foliküler nodüler hastalığı	Mikst Medüller-Foliküler Hücre Kökenli Karsinomlar
Foliküler tiroid adenomu	Mikst Medüller-Foliküler Hücre Kökenli Karsinom
Papiller yapılı foliküler tiroid adenomu	Tiroidin Tükürük Bezi Tipi Karsinomları
Tiroid onkositik adenomu	Mukoepidermoid karsinom
DÜŞÜK RİSKLİ TÜMÖRLER	Sekretuar karsinom
İnvaziv olmayan papiller benzeri nükleer özelliklere sahip foliküler tiroid neoplazisi	Belirsiz Histogeneze Sahip Tiroid Tümörleri
Belirsiz malignite potansiyelli tiroid tümörleri	Eozinofilili sklerozan mukoepidermoid karsinom
Hyalinize trabeküler tümör	Kribriform morüler tiroid karsinomu
MALİGN TÜMÖRLER	Tiroidin Timik Tümörleri
Foliküler tiroid karsinomu	Timoma
İnvaziv enkapsüle foliküler varyant tiroid papiller karsinomu	Timüs benzeri diferansiyasyon gösteren iğsi hücreli tümör
Papiller tiroid karsinomu	İntratiroidal timik karsinom
Tiroid onkositik karsinomu	Embriyonel Tiroid Tümörleri
Yüksek dereceli foliküler hücre kökenli non-anaplastik tiroid karsinomu	Tiroblastom
Anaplastik tiroid karsinomu	

Tablo 2.6.1 Tiroid Tümörleri

Tiroid foliküler hücre kökenli tümörler; iyi huylu adenomlar, düşük riskli neoplaziler ve anlık, tesadüfi bulgulardan agresif, ölümcül tümörlere kadar geniş bir yelpazeyi kapsayan maligniteleri içerir (Tablo 2.6.2).

DERECE	HİSTOLOJİK DİFERANSİYASYON	HİSTOTİP	PROGNOZ
DÜŞÜK	VAR,BELİRGİN	Papiller karsinom	İYİ
		Foliküler karsinom	
		Onkositik karsinom	
YÜKSEK	VAR,ZAYIF	Diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu	ORTA
		Az diferansiye tiroid karsinomu	
	YOK	Anaplastik tiroid karsinomu	KÖTÜ

**Tablo 2.6.2 Foliküler Hücre Kökenli Tümörlerin
Derecelendirilmesi**

Benign tümörler adenomlar olarak sınıflandırılır. Çoğunluğu basit mikro- veya makrofoliküler mimariye sahiptir ve RAS benzeri bir moleküler profil sergiler. Bazı adenomlar onkositik hücrelerden oluşur. Belirgin bir adenom formu, cAMP yolunu etkinleştiren mutasyonlara bağlı olarak hiperfonksiyonel durumu yansıtan intrafoliküler papiller mimariye sahiptir. Tiroidin ortak bir anormalliği, multifokal iyi huylu nodüllerin varlığıdır; morfolojik kriterler her zaman foliküler nodüler hastalıktaki hiperplastik lezyonları neoplastik lezyonlardan ayıramaz. Bu lezyonlar, klinik olarak tespit edilebilir tiroid büyümesine yol açabilir, buna multinodüler guatr (MNG) denir, ancak bez büyümüş değilse bu tanıma uymayan bezlerde de bulunabilirler.

Düşük riskli neoplazilerin bir kategorisi, benign ve malign arasındaki boşluğu kapatmak amacıyla oluşturulmuştur. Bunlar, metastazlara yol açtığı bildirilen ancak yayılma sıklığının son derece düşük olduğu neoplazileri içerir. Bunları karsinomlar olarak sınıflandırmak yerine, "tümör-neoplazi" tanımı aşırı tedavinin riskini azaltmak için kullanılmıştır. Bu grup, maligniteye ait sitolojik özelliklere sahip ancak invazyon göstermeyen, invazyonu belirsiz tümörler ve klasik papiller karsinom nükleer özellikleri gösteren ve hyalin sitoplazmaya sahip tümörleri içerir.

Tiroid foliküler hücrelerinin maligniteleri moleküler düzeyde karakterize edilmiştir ve iyi diferansiye tiroid karsinomlarının çoğunluğunun iki kategoriye ait olduğu açıktır. Predominant olarak ekspansiyon gösterme eğiliminde ancak infiltratif olmayan tümörler, genellikle açık kapsülasyon ve foliküler mimariye sahip olduğundan, yüksek RAS mutasyonları ve ortak bir mRNA ve protein ifade profilinin sık görülmesi nedeniyle "RAS benzeri" tümörler olarak sınıflandırılır. Bunlar, nükleer atipiyeye sahip olmayabilir (foliküler karsinom) veya hafif-orta derecede nükleer konvolüsyona ve nükleer berraklaşmaya sahip olabilir. Bunlar, morfoloji ve iyot-metabolizma/fonksiyonel tiroid diferansiyasyon profillerine dayanarak sınıflandırılmış en diferansiye tiroid karsinomlarıdır. Papiller ve/veya infiltratif büyümeyi içeren anormalliklere sahip tümörlerin yüksek bir BRAF p.V600E (veya RET veya NTRK gen füzyonları) sıklığı vardır ve bunlar "BRAF V600E benzeri" tümörler olarak adlandırılır. Bu BRAF V600E benzeri karsinomlar genellikle papiller karsinomun belirtisi olan florid nükleer atipiyi ve psammom cisimlerini içerir. Papiller tiroid karsinomu ailesi, foliküler karsinom veya EFVPTK ile karşılaştırıldığında moleküler düzeyde daha az diferansiye kabul edilir. Hem RAS benzeri hem de BRAF V600E benzeri karsinomlar yüksek derecede özelliklere (tümör nekrozu ve/veya mitotik aktivite) sahip olabilir, bu da daha agresif bir davranışa yol açan ek moleküler olaylarla korele olabilir. Bu nedenle, ikincil genetik olaylarla (TP53, PIK3CA, PTEN ve TERT promotör mutasyonları) ilişkili olarak ilerleme, yüksek dereceli foliküler hücre kökenli karsinomlara (çoğunlukla az diferansiye "insuler" tiroid karsinomları) veya BRAF V600E benzeri, yüksek dereceli papiller karsinomlara neden olabilir. Bu nedenle, foliküler hücreli tiroid karsinomlarının prognostik olarak sınıflandırması diferansiyasyonu ve dereceyi (mitotik aktivite ve/veya nekroz) dikkate almalıdır. Foliküler tiroid hücrelerinin tüm maligniteleri histolojik alt tiplere sahip olabilir, ancak en zorlu olan onkositik sitolojiye sahip olanlardır. Onkositik neoplaziler, aynı özelliklere sahip non-onkositik neoplazilerin karakteristik genetik değişikliklerine sahip olabilir (örneğin, onkositik papiller karsinomlar BRAF p. V600E mutasyonuna sahip olabilir), ancak ayrıca, oksidatif fosforilasyon kompleksi I alt birimlerini kodlayan mitokondriyal gen mutasyonları ve genom haploidizasyonu ile uniparental dizomi özellikleri belirleyici moleküler özellikleridir.

En agresif foliküler kökenli karsinom anaplastik tiroid karsinomudur. Bu tümörler tanım gereği diferansiye olmamıştır ve dışlama tanısı olarak kabul edilmektedir. Çoğu durumda, diferansiye bir öncül lezyonun varlığı ve tiroid karsinomuna özgü olan RAS veya BRAF p.V600E gibi mutasyonlar, genellikle TP53 ve/veya TERT promotör mutasyonu gibi ikincil genetik olaylarla birleştğinde tanı için kanıt sağlar. Tiroidin primer skuamöz hücreli karsinomu anaplastik tiroid karsinomunun bir alt türü olarak kabul edilmektedir.

Tiroid C hücre kökenli tümörler, medüller tiroid karsinomu olarak bilinir. Medüller karsinomun ana sürücüleri RET ve RAS mutasyonlarıdır ve vakaların %80-90'ında tespit edilir. RET mutasyonu, MEN tip 2A ve 2B'li hastalarda kalıtsaldır.

Kribriform morular tiroid karsinomu, papiller paterni nedeniyle başlangıçta papiller tiroid karsinomu varyantı olarak adlandırılan, nadir görülen bir tiroid tümörüdür. Zamanla bu tümör, WNT sinyal değişikliklerinin karakteristik genetik özellikleri nedeniyle ayrı bir tiroid tümör olarak nitelendirilmiştir.

Tiroblastom, embriyonal yüksek dereceli tiroid neoplazilerinin nadir bir örneğidir ve primitif foliküler hücreler, küçük hücreler ve mezenkimal stromadan oluşur. Bu malignite, mikroRNA işleminde yer alan bir enzimi kodlayan DICER1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır.

Tükürük bezi tümörleri tiroid içinde veya çevresinde ortaya çıkabilir. Bunlar arasında mukoepidermoid karsinom ve sekretuar karsinom bulunmaktadır. Ayrıca bu listeye peritiroidal asinik hücreli karsinom da eklenmiştir. Bununla birlikte, daha önce tükürük bezi tipi mukoepidermoid karsinom ile ilişkili olduğu düşünülen 'Eozinofilili sklerozan mukoepidermoid karsinom' olarak bilinen tümör, şu anda belirsiz histogeneze sahip tümör olarak kabul edilmektedir.

Tiroid içinde veya yakınında ortaya çıkan timik tümörler grubunu, timoma, timik karsinom, timüs benzeri diferansiyasyon gösteren iğsi hücreli tümör oluşturmaktadır.

Diğer tiroid lezyonları arasında hematolenfoid, stromal ve mezenkimal tümörler ile tiroidde ortaya çıkabilen germ hücreli tümörler bulunmaktadır. Tiroid ayrıca metastatik malignitenin sık rastlandığı bir organdır [66].

2.6.1 Foliküler Hücre Kökenli Tümörler

2.6.1.1 Benign Tümörler

2.6.1.1.1 Tiroid Foliküler Nodüler Hastalığı

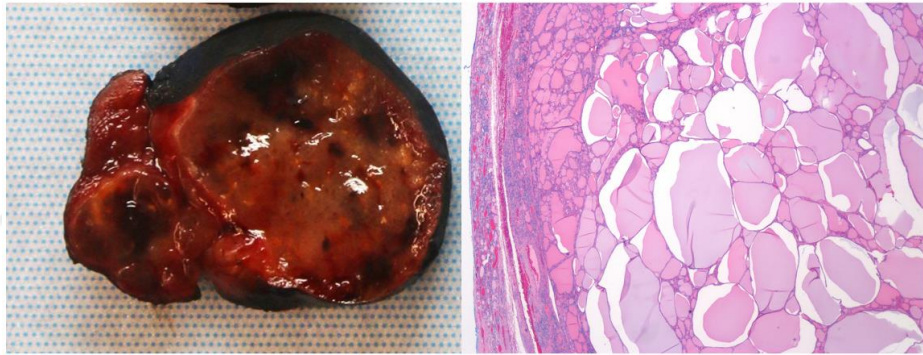
Tiroid foliküler nodüler hastalığı tiroid foliküler hücrelerinin multifokal, non-inflamatuvar, benign bir proliferasyondur ve sonucunda yüksek değişken mimariye sahip çok sayıda klonal ve non-klonal nodül oluşur. MNG foliküler nodüler hastalık tarafından oluşturulan çok sayıda nodülle karakterize edilen büyümüş bir tiroid bezine atıfta bulunan klinik bir terimdir.

MNG'li hastalarda, üst solunum yolu sıkışması, solunum yetmezliği, disfaji (yutma güçlüğü), odinofaji (ağrılı yutma) ve ses kısıklığı gibi çeşitli belirti ve semptomlar görülebilir. Retrosternal guatr, stridora (solunum sırasında gürültülü, yüksek perdeli ses) ve süperior vena kava sendromuna neden olabilir.

MNG, kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır ve oranı 6:1 ile 15:1 arasındadır. İnsidans yaşla birlikte artar; 65 yaşın üzerindeki bireylerde en yüksektir. MNG dünya genelinde yaygın olarak karşılaşılan bir durumdur, ancak iyot eksikliği olan bölgelerde (endemik MNG), iyot eksikliği olmayan bölgelere (sporadik MNG) göre daha yaygındır.

Foliküler nodüler hastalıkta bezlerin bildirilen ağırlıkları 50 g ile 2000 g'nin üzerine kadar değişebilir. Dış yüzü belirgin bir şekilde nodüler olabilir. Bazı nodüllerin, bezle neredeyse hiç bağlantısı olmayabilir veya tamamen çevre yumuşak dokuda bezden ayrı (parazit nodül) olabilir. Kesit yüzünde, değişen derecelerde kapsüllü, kistik değişiklik, fibrozis, kalsifikasyon ve kanama gösteren farklı boyutlarda ve şekillerde nodüller izlenir.

Foliküler nodüler hastalıkta karakteristik histopatolojik bulgu nodüler hiperplazidir. Nodüller genellikle büyük ve küçük boyutlu foliküllerin karışımını gösterir. Baskın bir foliküler veya papiller büyüme modeli de bulunabilir. Foliküllerin ve papillaların iç yüzeyini kaplayan epitel, kolumnar-alçak küboidal arasında değişebilir. Papiller tiroid karsinomunun nükleer özellikleri bulunmaz. Genellikle düz epitel ile döşeli büyük foliküller ve ince kolloid ile dolu geniş kistik boşlukları oluşturan "koloidal nodüller" olarak bilinen alanlar izlenir. Kapsüllü hücreden zengin nodüller, morfolojik olarak "foliküler adenom" ile benzer görünüme sahip olabilir ve bu nedenle adenomatöz veya adenomatoid nodüller olarak adlandırılmıştır. Dejeneratif değişikliklere veya ameliyat öncesi İİAB ile ilişkili kanama odakları, hemosiderin içeren makrofajlar, fibrozis, kalsifikasyonlar ve hatta ossifikasyon odakları yaygındır (Şekil 2.6.1.1.1 Baloch'dan [67]).



ŞEKİL 2.6.1.1.1 Foliküler nodüler hastalık

2.6.1.1.2 Tiroid Foliküler Adenomu

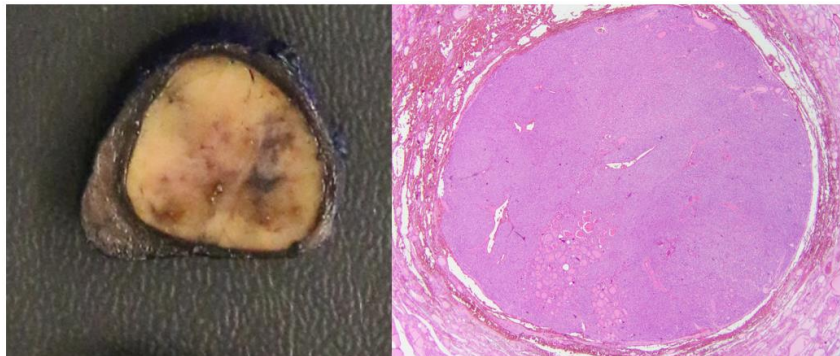
Foliküler adenom (FA), papiller tiroid karsinomunun invazyonu veya nükleer özellikleri olmadan, benign, kapsüllü, foliküler hücre kökenli bir neoplazidir.

Çocukluk döneminde maruz kalınan radyasyon, FA için bilinen bir risk faktörüdür (Göreceli riski 15 kat artırır.). Radyasyona maruz kalma anındaki yaştan daha genç olması ile artan risk ve genellikle erkek ve kadın hastalar için benzer bir risk bildirilmiştir. FA genellikle radyasyon maruziyetinden 10-15 yıl sonra gelişir, ancak

risk 50 yıldan fazla bir süre devam edebilir. İyot eksikliği de FA gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.

FA genellikle tek, yuvarlak veya oval kapsüllü nodüllerdir ve ortalama boyutları 20-30 mm'dir; ancak, 40 mm'den büyük tümörler de görülebilir. Büyük adenomlarda invazyonu dışlamak için tümör kapsülünü yeterince incelemek önemlidir. Kesit yüzü genellikle homojendir ve gri-beyaz, bronz veya kahverengi olabilir. Gri-beyaz tümörler daha hücreselken, bronzdan kahverengiye kadar olan tümörler daha çok kolloide sahiptir.

FA, kapsüllü, foliküler yapıda tümörlerdir. Kapsüler veya vasküler invazyon yoktur. FA'nın kapsülü inceden kalına kadar değişebilir, ancak genellikle FTK'da görülen kapsülden daha incedir. FA mikrofoliküler, normofoliküler veya makrofoliküler büyüme gösterebilir. Solid veya trabeküler büyüme foliküler büyüme ile birlikte olabilir. Tümör hücreleri küboidal veya poligonal şekillidir, eozinofilik sitoplazmaya sahiptir ve düzgün nükleer konturlara ve değişken derecede kromatine sahip yuvarlak nükleuslar izlenir. Belirgin nükleer büyüme ve hiperkromazi gösteren dağınık hücreler bulunabilir. Bununla birlikte, papiller tiroid karsinomunun nükleer özellikleri bulunmaz. Mitozlar genellikle nadirdir (2 mm² başına <3 mitoz) ve tümör nekrozu yoktur. Stroması genellikle azdır, ancak ödemli, miksoid veya hyalinize olabilir. Yaygın kalsifikasyon olan tümörlerde metaplastik ossifikasyon mevcut olabilir. Önceki ince iğne aspirasyonuna bağlı fibroz ve/veya kanama bulunabilir (Şekil 2.6.1.1.2 Baloch'tan [67]).



ŞEKİL 2.6.1.1.2 Tiroid Foliküler Adenomu

2.6.1.1.3 Papiller Yapılı Foliküler Tiroid Adenomu

Foliküler hücre kökenli, kapsüllü, non-invaziv, intrafoliküler papillere sahip, papiller tiroid karsinomu nükleer özellikleri göstermeyen ve sıklıkla otonom hiperfonksiyon ile ilişkilendirilen bir benign neoplazidir.

Bu neoplaziler iyi sınırlı ve kapsüllü tiroid nodülleridir. Kesit yüzü genellikle et renginde olup kolloidin parlaklığı dikkati çeker. Lezyon rezeksiyona alınmadan önce ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmışsa, kanama ve kistik dejenerasyon odakları olabilir. McCune Albright sendromunda, tümörler multipl olabilir.

Bu tümörlerin karakteristik bir morfolojisi vardır. Genellikle kistik olup, foliküler ve papiller yapıların karışımını gösterirler. Sanderson polsterlerinin (foliküller içinde subfoliküller) oluşumu yaygındır. Kolloid kabarcıklı görünebilir ve genellikle aktif hormon sentezi için kolloidin hızlı rezorpsiyonu ile uyumlu olarak periferik damlacıklı bir yapıya sahiptir.

Papillaları döşeyen foliküler epitel hücreleri yoğun bir şekilde yer alır. Kanama varsa, epitel hücreleri genellikle belirgin bir miktar hemosiderin birikimi gösterir. Hücreler genellikle kolumnar olup değişken derecede veziküllü sitoplazmaya sahiptir. Genellikle bazal konumlu olan çekirdekler, yuvarlak ve düzenli şekilde olup berraklaşma yoktur. İntranükleer oluklar ve psödoinklüzyonlar görülmez. Dejenerasyon bölgelerinde odaksal nükleer atipi olabilir, ancak bu reaktif olarak kabul edilir ve teşhisi değiştirmemelidir. Bu tümörlerde psammom cisimleri görülmez.

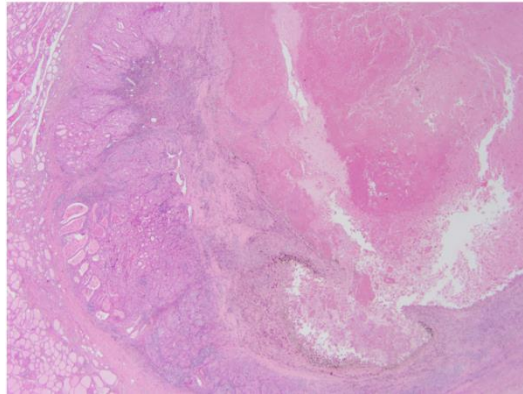
Bu neoplaziler genellikle HBME-1, Galectin-3 ve BRAF p.V600E için immün reaktivite göstermez; CK19 özellikle preoperatif biyopsi yapılmış vakalarda odaksal pozitif olabilir[67].

2.6.1.1.4 Tiroidin Onkositik Adenomu

Onkositik adenom (OA), %75'ten fazla onkositik hücre içeren, benign, invaziv olmayan, kapsüllü, foliküler hücre kökenli bir neoplazidir.

OA genellikle tek, yuvarlak veya oval, kapsüllü nodüllerdir ve ortalama boyutları 20-30 mm'dir. Büyük onkositik nodüller, küçük nodüllere göre yüksek bir malignite oranına sahiptir. OA'nın kesit yüzeyi genellikle homojendir ve kahverengi-ten renklidir. Onkositik neoplaziler, ince iğne aspirasyon biyopsisine bağlı olarak kanama ve infarktüse eğilimli olup, bu sekonder değişiklikler yaygın görülebilir.

OA'nın kapsülü inceden kalına kadar değişebilir, ancak genellikle OA'nın kapsülü, onkositik karsinomların kapsülünden daha incedir. OA mikrofoliküler, normofoliküler veya makrofoliküler patern gösterebilir. Onkositik hücreler, bol granüler eozinofilik sitoplazma, keskin sitoplazmik sınırlar ve düzgün kromatin deseni ile yuvarlak ve oval nükleuslarla karakterizedir. OA'nın çekirdekleri genellikle yuvarlaktır; ancak çekirdek kontur düzensizlikleri ve hatta oluklanma mevcut olabilir. Bununla birlikte, papiller tiroid karsinomunun küçük, periferde yer alan nükleolleri varken, OA'nın büyük ve merkezi nükleolleri vardır. OA genellikle "endokrin atipi" ile uyumlu, belirgin nükleer atipi gösterebilir. Mitoz nadirdir (2 mm² başına <3 mitoz). Tümör nekrozu yoktur. İİAB'ye sekonder nekroz, fibrozis, kanama, granülasyon doku oluşumu ve hemosiderin içeren makrofajlar izlenebilir. Bazı OA'lar foliküller içinde kalsifikasyona sahip olabilir. OA'nın stroması genellikle azdır, ödemli, miksoid veya hyalinize olabilir (Şekil 2.6.1.1.4 Barletta'dan [67]).



ŞEKİL 2.6.1.1.4 Tiroidin Onkositik Adenomu

2.6.1.2 Düşük Riskli Tümörler

2.6.1.2.1 Non-İnvaziv Papiller Benzeri Nükleer Özelliklere Sahip Foliküler Tiroid Neoplazisi

Non-İnvaziv papiller benzeri nükleer özelliklere sahip foliküler tiroid neoplazisi (NIFTP), papiller tiroid karsinomunu andıran çekirdek özelliklerine sahip, oldukça düşük malign potansiyele sahip, iyi sınırlı foliküler hücre kökenli bir tümördür.

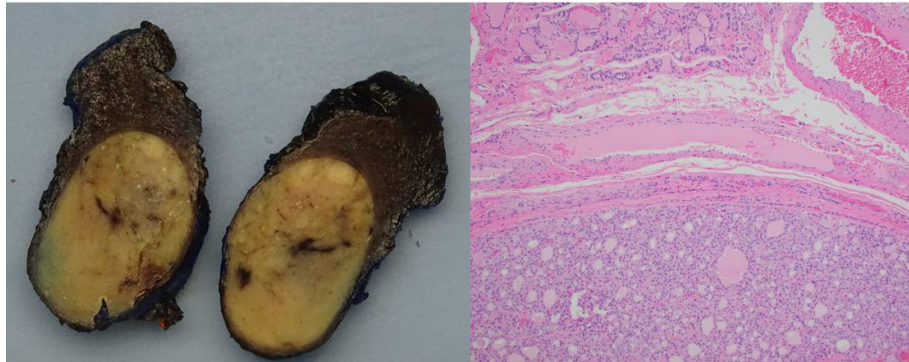
RAS benzeri moleküler değişiklikler, NIFTP'nin gelişiminde etkilidir. RAS mutasyonlarının çoğunluğu NRAS geninde bulunur. BRAF p.V600E, NIFTP'de olağanüstü derecede nadirdir ancak p.V600E dışındaki diğer BRAF mutasyonları bu tümörlerin %4'ünde tespit edilmiştir. Ender durumlarda, RAS mutasyonlarının TP53 ve PTEN mutasyonları ile birlikte bulunduğu da görülmüştür.

Makroskopik olarak kesit yüzü genellikle beyaz-kahverengi, iyi sınırlı veya kapsüllü solid bir nodüldür. Eğer varsa kapsül genellikle incedir. Nekroz ve kanama bulunursa, bunlar neredeyse her zaman bir ince iğne aspirasyon işleminden kaynaklanır. Bildirilen boyutta geniş bir varyasyon vardır ve tümörler genellikle 10-100 mm arasında değişir, ortalama yaklaşık 30 mm'dir.

NIFTP olarak nitelendirilmek için bir tümörün tamamen kapsüllü veya çevresindeki non-neoplastik parankimden tamamen iyi sınırla ayrılmış olması gerekmektedir. NIFTP, tanım gereği invaziv olmadığından, lezyonun tüm çevresi mikroskopik inceleme için örneklenmeli, kapsüller ve vasküler invazyonu dışlamak için incelenmelidir. Üçüncü bir gereklilik, papiller karsinomun nükleer özelliklerinin varlığıdır. Nükleer atipi genellikle çok belirgin değildir ve multifokal olduğu için değerlendirmesi zordur. Nükleer atipiyi değerlendirmek için üç nükleer özellikten oluşan bir puanlama sistemi yardımcı olabilir. Bu kategoriler, boyut ve şekil (nükleer büyüme/uzama/örtüşme/yığılma), nükleer membran düzensizlikleri (düzensiz nükleer membran, oluklar ve psödoinklüzyonlar) ile kromatin özelliklerini (berraklaşma) içerir. Her nükleer özellik kategorisi için 0 veya 1 puan atanır, böylece bir neoplazinin toplam puanı 0-3 puan arasında değişebilir. NIFTP tanısı için en az 2 puan gereklidir. Diffüz ve iyi diferansiye papiller tiroid karsinomu nükleer özelliklerinin varlığı, NIFTP tanısını engellemez ancak bu lezyonların

histolojik olarak tamamen incelenmesi gereklidir. Çünkü diffüz-belirgin papiller tiroid karsinomu nükleer özelliklerinin varlığı, lezyonun foliküler tip papiller tiroid karsinomu olasılığını artırır. Foliküler patern bir diğer zorunlu kriterdir. Foliküller boyut ve kolloid içeriği açısından değişebilir (mikro, normo ve makrofoliküler). Eğer varsa solid patern tümörün %30'undan az olmalıdır. Kısa-rudimenter papiller oluşumlar veya hiperplastik Sanderson odakları görülebilir ancak gerçek papillalar lezyonun %1'inden azını oluşturmamalıdır. Ayrıca NIFTP için aşağıdaki bulguların herhangi biri dışlama kriteridir: psammom cisimleri, 2 mm² başına 3'den fazla mitoz, tümör nekrozu ve diğer papiller tiroid karsinomuna özgü sitolojik-yapısal özellikler. BRAF p.V600E mutasyonu NIFTP'de istisnai derecede nadir olduğundan, genotipleme veya immün boyama ile tespiti, tümörün tamamının histolojik olarak incelemesiyle papillaları, psammom cisimlerini dikkatlice araştırmaya yönlendirmelidir. NIFTP, onkositik sitoplazmaya sahip hücrelere (onkositik NIFTP) sahip olabilir.

NIFTP, diğer formları da dahil olmak üzere son derece yavaş seyirli tümörlerdir. 1500'den fazla NIFTP vakasını içeren bir vaka serisi çalışmasında, hiçbir olguda ölüm izlenmemiştir. Yetersiz rezeksiyon, tümör rekürrensine neden olabilir. Tek başına lobektomi yapılması tercih edilen tedavidir (Şekil 2.6.1.2.1 Ghossein'den [68]).



ŞEKİL 2.6.1.2.1 Non-İnvaziv Papiller Benzeri Nükleer Özelliklere Sahip Foliküler Tiroid Neoplazisi

2.6.1.2.2 Belirsiz Malignite Potansiyelli Tiroid Tümörleri

Belirsiz malignite potansiyelli (UMP) tümörler, kapsüllü veya kapsülsüz ancak iyi sınırlanmış, invazyonun kapsamlı örnekleme ve eksiksiz inceleme sonrasında hala şüpheli olduğu, foliküler yapıda iyi diferansiye tiroid tümörleridir. Bu grupta iki tümör vardır: Belirsiz malign potansiyelli foliküler tümör (FT-UMP) ve iyi diferansiye belirsiz malign potansiyelli tümör (WDT-UMP).

Boyut değişken olup, ortalaması 20- 30 mm'dir ve birkaç vakada 50 mm veya daha fazlasına ulaştığı rapor edilmiştir. FT-UMP'lerin, WDT-UMP'lere göre genellikle daha büyük oldukları görülmüştür.

Bu tümörlerin genel özellikleri, foliküler adenom, foliküler karsinom veya enkapsüle foliküler varyant papiller karsinom gibi diğer kapsüllü iyi diferansiye foliküler tümörlerle aynıdır. Nodül büyükse, çevre dokularla ilişkisi özellikle dikkatlice incelenmelidir. FT-UMP'de, tümör hücreleri düzenli, yuvarlak nükleuslara sahiptir ve papiller tiroid karsinomunun nükleer özelliklerini içermez. WDT-UMP'de, tümör hücre nükleusları papiller tiroid karsinomunun nükleer değişikliklerine sahiptir. Bu durumda invazyon tamamen dışlanmışsa NIFTP terimi kullanılmalıdır. Bazı tümörler onkositik olabilir ve berrak hücreler veya glomerüloid mimari gibi sıradışı özelliklere sahip olabilir. Yüksek mitotik aktivite veya tümör nekrozu varsa, tümör, şüpheli vasküler invazyonlu enkapsüle foliküler hücreli yüksek dereceli karsinom olarak tanımlanmalıdır. UMP terimi, tiroid tümörünün yetersiz rezeksiyonu veya yetersiz örnekleme nedeniyle invazyon durumu çözülmedikçe kullanılmamalıdır. İnce iğne aspirasyonu veya cerrahi manipülasyon tarafından indüklenen psödoinvazyonlar, gerçek invazyondan mutlaka ayırt edilmelidir. Bu tümörlerde kapsül genellikle belirgindir. Bazı durumlarda WDT-UMP'de ise daha incedir hatta eksik veya yoktur. Özellikle kapsülün ince veya eksik olduğu nodüllerde, tümör hücrelerinin çıkıntılarıyla nodülün konturunun düzensizlikleri, bazen invazyon belirtisi olarak değerlendirilebilir.

Şüpheli vasküler invazyon, kapsüler invazyondan daha endişe verici olup tümörün yayılma riski daha büyüktür. Vasküler boşlukların ve tümör hücrelerinin iç içe geçmesi, erken vasküler invazyon şüphesi için soru işaretleri oluşturabilir. Damar içi tümör hücre yuvaları, vasküler endotel içermediği veya belirgin bir trombus ile ilişkili olmadığı sürece, şüpheli vasküler invazyon olarak değerlendirilmemelidir. İyi sınırlı nodüllerde

(özellikle kapsülün ince veya eksik olduğu durumlarda) intravasküler tümör yuvalarının tümörün iç kısmına ait olup olmadığını tanımlamak imkânsız olabilir. Bu nedenle intravasküler tümör yuvaları vasküler invazyonun kanıtı olarak kabul edilmemelidir[67].

2.6.1.2.3 Hyalinize Trabeküler Tümör

Hyalinize trabeküler tümör (HTT), büyük trabeküllerden oluşan, hyalin sitoplazmalı, trabeküller arasında hyalin materyal içeren ve çıkıntılı oluklar, vakuoller ve membran düzensizlikleri gibi nükleer özelliklere sahip foliküler hücre kökenli bir tümördür.

HTT, neredeyse tüm analiz edilen vakalarda tespit edilen ve diğer tiroid tümörlerinde bulunmayan GLIS rearanjmanlarına (PAX8:GLIS1 ve PAX8::GLIS3) sahiptir. PAX8:GLIS3 füzyon geninin onkogenik aktivitesi, Sonic Hedgehog yolağının aktivasyonunda önemli bir yere sahiptir. HTT'de RAS veya BRAF mutasyonları tespit edilmemiştir.

Kesit yüzüne bakıldığında sert-yumuşak bir kıvama, lobüle görünüme ve beyaz-sarı renge sahip yuvarlak veya oval şekilli, iyi sınırlı, solid bir nodül izlenir. Boyutları 5-75 mm arasında değişir; bildirilen vakaların yaklaşık yarısı 30 mm'den küçüktür.

Lezyon genellikle iyi sınırlı veya kapsüllüdür. Tümör hücreleri, stromal demetlerle sınırlanmış geniş trabekül veya küçük yuvalar halinde düzenlenmiştir. Trabekül içinde, bazen tümör hücrelerini saran değişken miktarda eozinofilik hyalin amorf materyal bulunur. Bu materyal, diastaz dirençli PAS pozitif ve bazal membran materyalinden oluşur. Intertrabeküler stroma miktarı değişkendir, ancak belirgin olduğunda intratrabeküler hyalinizasyon olmadan HTT'nin tanısında kullanılmaz. Tümör hücreleri büyük-orta boyutlu olup poligonal-kolumnar halde ve trabeküllere dik konumlanmışlardır. Sitoplazma değişken derecede eozinofilik (bazen açık) olup ince granüler depozitler içeren hyalin materyal ve lizozomal kökenli odaksal perinükleer sarımsı sitoplazmik cisimler içerir. Bu cisimler çok daha düşük bir sıklıkta HTT dışındaki tiroid lezyonlarında da bulunabilir. Nükleuslar büyük ve kıvrımlıdır, belirgin oluklar, berraklaşma ve membran düzensizlikleri vardır, ancak genellikle papiller karsinom kadar belirgin değildir. Mitozlar nadirdir. İntratrabeküler ve stromal

kalsifikasyonlar sık görülür. Tiroglobulin ve TTF1 mutlaka pozitifdir. Hyalin materyal, kollojen tip IV için pozitifdir. Ki-67 hücre membran reaktivitesi HTT'ye özgüdür. Yalnızca MIB1 monoklonal antikor kullanıldığında ve yalnızca oda sıcaklığında gerçekleşir [69].

2.6.1.3 Malign Tümörler

2.6.1.3.1 Foliküler Tiroid Karsinomu

Foliküler tiroid karsinomu (FTK), invaziv büyüme gösteren ve papiller tiroid karsinomunun nükleer özelliklerini ve yüksek dereceli malignite özelliklerini içermeyen malign, iyi diferansiye foliküler hücre kökenli bir tümördür.

Foliküler tiroid karsinomunun büyük çoğunluğu genellikle kapsüllüdür. Genellikle FTK 20 mm'nin üzerindedir; ancak, tümör boyutu FA'dan ayırmak için kullanılamaz. FTK genellikle kesildiğinde solid halde ve bej-gri renkte görünür. Minimal invaziv FTK ve kapsüllü anjiyoinvaziv FTK'nın kapsülü kalınlık bakımından değişebilir, ancak genellikle FA'ya kıyasla daha kalındır. Yaygın invaziv FTK tanısı, tümörün genellikle nodüler bir halde geniş alanlarda tiroid parankimini delerek invaze olduğu durumlara dayanır. Yaygın invaziv FTK genellikle ekstratiroidal dokuyu makroskopik olarak invaze edebilir. Bazen tümör nodülleri damarlarda büyük tümör trombüsleri şeklinde izlenebilir. Yaygın invaziv tümörler, genellikle minimal invaziv tipten daha büyük olma eğilimindedir.

FTK tanısı, kapsüler ve/veya vasküler invazyonu gerektirir. FTK üç alt tipe ayrılır: (1) minimal invaziv (yalnızca kapsüler invazyon), (2) kapsüllü anjiyoinvaziv (venöz invazyonun varlığı) ve (3) yaygın invaziv. FTK ve FA arasındaki ayrım görünüşte basit gibi görünse de, kapsüler invazyonun ve vasküler invazyonun ne olduğu konusunda tartışma olduğu, ayrıca gözlemciler arası tekrarlanabilirlik sorunları olduğu kabul edilmektedir.

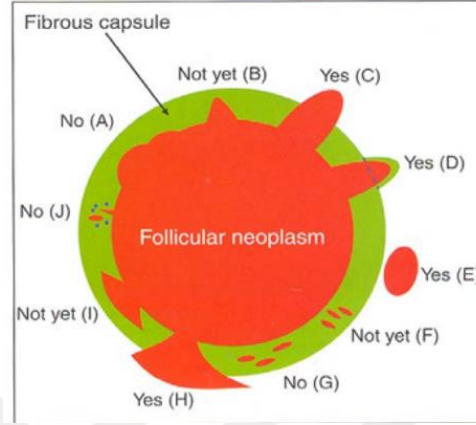
Minimal invaziv FTK tanısını koymak için çoğu yazar tam kat kapsüler penetrasyonun izlenmesi gerektiğini savunmaktadır. Kapsül boyunca invazyon gösteren tümör genellikle mantar şeklinde bir büyüme sergiler. Tümörün öncü

kenarı fibrozise neden olabilir ve bu da invazyonun değerlendirmesini karmaşık hale getirebilir; ancak, tümör kenarındaki bu fibrozis, tümör kapsülünün konturunun ötesindedir. Kapsül içinde ancak kapsülü aşmayan invazyon alanları olan vakalar için ek kesitler düşünülmelidir, çünkü tam kat invazyon daha derin kesitlerde tanımlanabilir. Bazı durumlarda tümör kapsülünün dışında tümör odağı bulunabilir, ancak bu odak ile ana kitleyi birleştiren kapsüler invazyon aynı kesitte bulunmaz. Bu tür odakların invazyon kanıtı olarak kabul edilebilmesi için, düşünülen odak ana kitlenin görüldüğü morfolojiye sahip olmalıdır. Ayrıca, tiroidin diğer alanları dikkate alınmalıdır.

Birden fazla adenomatöz nodülün varlığında dikkatli olunmalı ve odakların ana kitle ile bağlantılı olup olmadığını doğrulamak için seviyeli kesitler alınmalıdır. Cerrahi manipülasyon veya doku kesimi nedeniyle kapsülün yırtılması, önceki biyopsiye bağlı kapsüler bozulma ve kapsül dışındaki tümörün doku kenarlarındaki kıvrılması, invazyonla eşdeğer tutulmamalıdır. İnce iğne aspirasyon biyopsisine bağlı kapsüler bozulma genellikle hemosiderin yüklü makrofajlar, yangı hücreleri ve taze kanama varlığı ile tanınabilir [67].

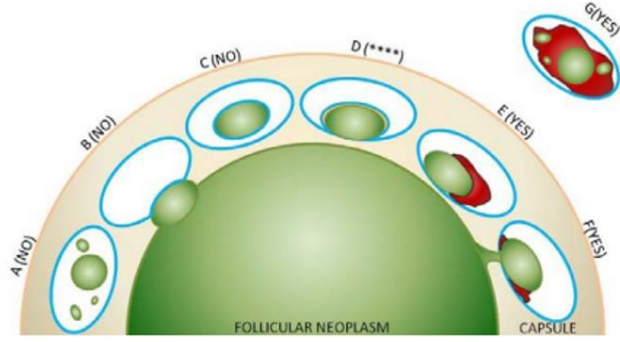
Kapsüllü anjiyoinvaziv FTK'da vasküler invazyon, tümör kapsülü içinde veya ötesindeki damarların intravasküler tümörün damar duvarına bağlı veya fibrinle karışık veya endotelle kaplı olduğu durumlarda invazyon olarak tanımlanır. Sadece damarlara doğru itilen tümör odakları vasküler invazyon odakları olarak kabul edilmemelidir, çünkü bu sık bir şekilde tümör kapsül arayüzünde veya kapsül içindeki damarlar yanında bulunan tümör tomurcukları bağlamında görülebilir. Tümör içinde bulunan damara benzer vasküler invazyon odakları veya (ilişkili endotel olmadan) damar boşluğunda yüzen tümör, vasküler invazyon tanısı için yeterli değildir. İnce iğne aspirasyonundan kaynaklanan biyopsi traktı ile ilişkili psödoanjiosarkomatöz değişiklikler (Masson lezyonu) ve endotel proliferasyonları da vasküler invazyonu taklit edebilir. Vasküler invazyonun varlığı ve derecesi prognostik olarak önemlidir. Damarların sınırlı invazyonu (<4 odak) olan tümörler, geniş vasküler invazyona sahip olanlara göre daha iyi prognoza sahiptir. Bu nedenle, vasküler invazyon odakları sayılmalıdır (bitişik damarlardaki odaklar ayrı ayrı sayılır). ERG veya CD31 immünohistokimyası, vasküler endotel hücrelerini

vurgulamak için düşünülebilir. Vasküler invazyon, damar büyüklüğüne bakılmaksızın venöz invazyonu temsil eder; ayrıca, foliküler tiroid karsinomunun lenf düğümlerine nadiren yayıldığı gerçeğiyle uyumlu olarak, lenfatik invazyon esasen görülmez (Şekil 2.6.1.3.1.1 ve 2.6.1.3.1.2 Boyle ve DC Allen'den [70, 71]).



ŞEKİL 2.6.1.3.1.1 Kapsüler invazyon

- A. Tümör kapsül iç yüzünü itiyor (Kapsül invazyonu-Kİ- yok).
- B. Tümör kapsül içine keskin giriş gösteriyor, ancak kapsülü tam kat aşmıyor (Kİ yok).
- C. Tümör kapsülü aşmış ve çevre dokuya invazyon gösteriyor (Kİ var).
- D. Tümör kapsülü aşmış ve çevresinde bağ doku reaksiyonu oluşturmuş (Kİ var).
- E. Kapsülün dışında ana tümörle benzer özelliklerde tümör nodülü mevcut (Kİ var).
- F. Kapsül içinde kapsül eksenine dik uzanan foliküller mevcut (Kİ yok).
- G. Kapsül içinde kapsül eksenine paralel uzanan foliküller mevcut (Kİ yok).
- H. Tümör kapsülü mantar şeklinde aşıyor (Kİ var).
- İ. Tümör kapsülü mantar şeklinde itiyor, ancak aşmıyor (Kİ yok).
- J. Kapsül içinde dejenerasyon gösteren foliküller mevcut (Kİ yok).

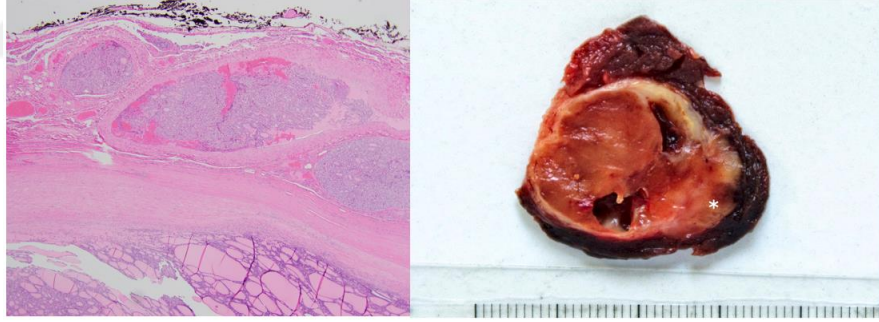


ŞEKİL 2.6.1.3.1.2 Vasküler invazyon

- A. Kapsül içinde damar lümeninde serbest yüzen tümör fragmanları (Vasküler İnvazyon-Vİ- yok).
- B. Tümörün damar duvarını itmesi (Vİ yok).
- C. Kapsül içinde damar lümeninde serbest yüzen endotelle çevrili tümör (Vİ yok).
- D. Endotelle çevrili tümör depoziti damar duvarına yapışık olarak izleniyor, trombüs formasyonu görülmediği için Vİ denmeyebilir. Derin kesitler tanıda yardımcı olabilir.
- E. Tümör damar duvarına bitişik ve trombüs oluşturmuş (Vİ var).
- F. Tümör damar duvarına penetre ve trombüs oluşturmuş (Vİ var).
- G. Organize bir trombüs ile iç içe geçmiş tümör fragmanları damar duvarına yapışık (Vİ var).

Yaygın invaziv tipte kapsül tamamen silinmiş veya sadece kısmen korunmuş halde olabilir. Yaygın invaziv FTK tanısı tiroid ve ekstratiroidal yumuşak dokuların yaygın invazyonunu gösterir. Vasküler invazyon genellikle belirgindir, ancak tek başına yaygın invaziv olarak sınıflandırılmaz.

FTK'nın sitolojik ve yapısal özellikleri FA ile benzerdir. Tümör, mikrofoliküler, normofoliküler veya makrofoliküler bir büyüme modeline sahip olabilir. Solid veya trabeküler patern izlenebilir; ancak, bu paternleri gösteren tümörlerde az diferansiye tiroid karsinomu tanısı dışlanmalıdır. Mitoz sayısı, solid veya trabeküler büyümenin olduğu alanlarda 2 mm²'de 3'ten ve tümörün tamamen foliküler mimariye sahip olduğu durumlarda 5'ten az olmalıdır. Tümörde nekroz görülmemelidir. Bu tümörler PTK'nın nükleer özelliklerini içermez. Tümör stroması az, hyalinize veya miksoid olabilir. Tümör içinde lipomatöz metaplazi görülebilir. Genellikle kalsifikasyonla birlikte olan geniş intratümöral fibrozis invazyon kanıtlarını gizleyebilir (Şekil 2.6.1.3.1.3 Barletta'dan [67]).



ŞEKİL 2.6.1.3.1.3 Foliküler tiroid karsinomu

2.6.1.3.2 İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant Tiroid Papiller Karsinomu

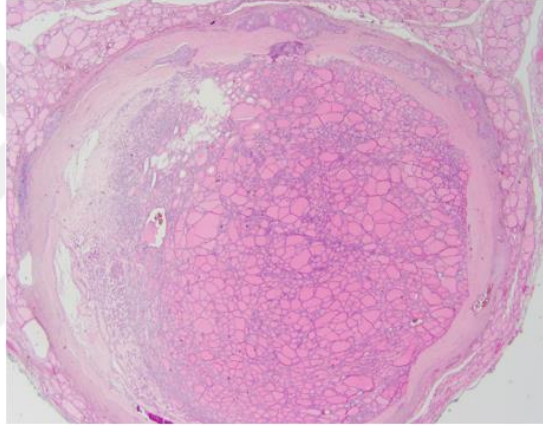
İnvaziv enkapsüle foliküler varyant tiroid papiller karsinomu (IEFVPTK), malign, iyi diferansiye, enkapsüle, foliküler mimariye, papiller tiroid karsinomunun nükleer özelliklerine ve invaziv büyümeye sahip foliküler hücreli bir tümördür.

IEFVPTK genellikle büyük olabilir (>40 mm), ancak EFVPTK'nın ortalama boyutu 20-30 mm'dir ve çoğunluğu 40 mm altındadır. IEFVPTK, infiltratif FVPTK'dan daha büyük olma eğilimindedir. IEFVPTK'nın kapsül kalınlığı değişebilir, ancak NIFTP'nin kapsülünden daha kalın olduğu bildirilmiştir. IEFVPTK'da geniş alanlarda kapsül invazyonu izlenmesi nadirdir. Yaygın invaziv FVPTK tanısında tümörün tiroid parankimini geniş alanlarda infiltre etmesi karakteristiktir.

IEFVPTK teşhisi, kapsüller ve/veya vasküler invazyonu gerektirir. IEFVPTK üç gruba ayrılır: (1) minimal invaziv (yalnızca kapsüler invazyon), (2) kapsüllü anjiyoinvaziv (venöz invazyon mevcut), ve (3) yaygın invaziv. IEFVPTK için kapsüler invazyon kapsülün tam kat olarak infiltrasyonu şeklinde tanımlanmaktadır. Kapsül içinde ancak kapsülü aşmayan odaklar için, seviyeli ek kesitler düşünülmelidir. Bir diğer olasılık ise tümör kapsülünün dışında odakların izlenmesi olup bunların invazyonun kanıtı olarak kabul edilebilmesi için, ana kitlede görülen sitomorfolojiye sahip olmaları gerekir.

Vasküler invazyon genellikle tümör kapsülü içinde veya ötesinde, damar içine bağlı intravasküler tümör/fibrinle karışık veya endotel tarafından kaplanmış tümör olarak tanımlanır. Vasküler (yani venöz) invazyonun yaygınlığının muhtemelen prognostik olarak anlamlı olduğu düşünülmektedir bu nedenle vasküler invazyon odakları sayılmalıdır.

IEFVPTK ve foliküler tiroid karsinomu, foliküler mimariye sahip kapsüllü tümörlerdir ve invaziv büyüme gösterir; bu nedenle PTK'nın nükleer özellikleri dikkatle aranmalıdır. IEFVPTK'da nükleer kontur düzensizlikleri ve oluklar, çeşitli derecelerde nükleer berraklaşma, kromatinin nükleer membran kenarında birikmesi ve küçük, periferik nükleoller izlenir. Nükleer psödoinklüzyonlar nadirdir. PTK'nın nükleer özellikleri genellikle tümör boyunca değişken olabilir. Genel olarak, nükleer özellikler, nodülün dış yüzünde veya invaziv büyümenin olduğu alanlarda daha belirgin olma eğilimindedir. Gerçek papillalar (fibrovasküler kor ve etrafında tümör hücreleri) nadiren bulunabilir, ancak tümörün 1%'ini aşmamalıdır (**Şekil 2.6.1.3.2** Barletta'dan [67]).



**ŞEKİL 2.6.1.3.2 İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant
Tiroid Papiller Karsinomu**

2.6.1.3.3 Papiller Tiroid Karsinomu

Papiller tiroid karsinomu (PTK), foliküler hücre kökenli malign bir tümördür ve belirgin nükleer özelliklere sahiptir. PTK teşhisi için tümörün papiller veya solid/trabeküler mimariye sahip olması ya da foliküler patern tümörlerde invaziv büyüme göstermesi gerekmektedir.

PTK hem yetişkin hem de pediatrik popülasyonda en yaygın endokrin malignitedir. Yetişkinlerde tüm tiroid malignitelerinin %80-85'ini, çocuk hastalarda ise %90'ını oluşturur.

PTK genellikle sporadik olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte, ailevi formları giderek artmaktadır. Çocukluk döneminde radyasyona maruz kalma, papiller tiroid karsinomunun gelişiminde en geniş kapsamlı araştırılan ve belgelenmiş çevresel faktördür. Radyasyona maruz kalma sonrasında PTK riskini artıran faktörler arasında kadın cinsiyet, çocukluk döneminde kanser tedavisi görmek ve tiroid kanseri aile öyküsü bulunmaktadır. PTK gelişimi üzerine incelenen diğer risk faktörleri arasında, volkanik bölgelerde bulunan belirli kimyasal bileşiklere maruz kalma, polibromlu difenil eterler, obezite, hormonal faktörler ve kalıtsal sendromlar yer almaktadır.

PTK'da moleküler değişikliklerin çoğu, muhtemelen patogenezin erken aşamasında meydana gelen somatik mutasyonlardır. İlginç bir şekilde, PTK düşük bir somatik tümör mutasyon yüküne sahiptir ve bu tüm kanser tipleri arasında en düşük orandadır. En yaygın mutasyonlar genellikle nokta mutasyonlar veya gen düzenlemeleridir ve çoğunlukla MAPK yolağını içerir. En yaygın moleküler değişiklikler, BRAF ve RAS (özellikle NRAS) genlerindeki somatik mutasyonlar ile RET füzyonlarını içerir. BRAF p.V600E, klasik PTK ve papiller mimari gösteren alt tiplerde yaygındır.

PTK'nın alt tipleri ise şunlardır: klasik, enkapsüle klasik, infiltratif foliküler, diffüz sklerozan, solid/trabeküler, warthin benzeri, onkositik, berrak hücreli, iğsi hücreli, fibromatozis/fasiit benzeri/dezmoid tipte stromalı, 'tall cell', 'hobnail', kolumnar hücreli tipler. Ayrıca 1 cm ve altındaki çapa sahip tümörler mikrokarsinom olarak tanımlanır ve genellikle prognozu oldukça iyidir.

Papiller tiroid karsinomunun makroskopik görünümü oldukça değişken olabilir. Tipik olarak, genellikle 10-15 mm'den daha büyük çaplara sahiptir, genellikle 20-30 mm arasında değişir. Tümör nodülü genellikle sert, beyaz renklidir ve infiltratif bir görünüme sahiptir. Fokal intratümoral kalsifikasyon yaygın bir özelliktir, ancak bazı durumlarda bu kalsifikasyon yaygın olup ossifikasyon ile ilişkilendirilebilir. Değişen derecelerde kistik yapılar yaygın olarak görülür; nadiren bazı lezyonlar tamamen kistik olabilir. Nekroz (önceki bir iğne biyopsisinin olmaması durumunda) PTK'nın bir özelliği değildir ve az diferansiye veya diferansiye olmayan karsinoma dönüşümü düşündürür.

Klasik (konvansiyonel) PTK'nın belirgin özellikleri, papilla yapıları ve nükleer özelliklerdir. Neoplastik papillalar, bir veya bazen birkaç katlı, tümör hücreleri tarafından çevrili, bazen sadece fibrozis veya fibrovasküler merkezi bir kor içerir. Papillalar uzun, düz veya dallanmış olabilir; paralel bir düzen içinde düzenlenmiş, kısa ve basık olabilir veya sıkıca paketlenmiş olabilir. Papillaların kolları genellikle gevşek bağ dokusu ve değişen büyüklükte ince cidarlı damarlardan oluşur.

Tümör hücreleri, boyut ve şekildeki değişiklikler, membran düzensizlikleri ve kromatin özellikleri olarak kategorize edilebilen belirgin bir nükleer özellikler seti gösterir. Nükleuslar normal foliküler hücre çekirdeklerinden daha büyük ve oval şekildedir ve genellikle üst üste düşme gösterir. Tümör hücrelerine ait nükleer membranda düzensiz konturlar, nükleer oluklarla belirgin bir şekilde yeniden şekillenme olur. İntranükleer oluklar, PTK'nın diğer karakteristik özelliklerindendir. Ancak, bunlar tiroidin diğer non-neoplastik lezyonlarında ve tümörlerinde de görülebilir. Nükleuslarda izlenen bir diğer karakteristik özellik de berraklaşmadır. Bu özellik, optik olarak açık, boş veya mat cam şeklinde görüntü olarak tanımlanmıştır.

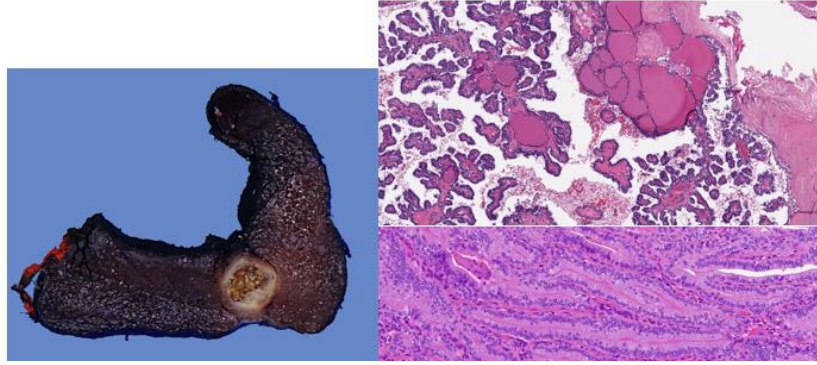
Tümör hücrelerinin sitoplazması genellikle hafif eozinofiliktir. Mitotik figürler genellikle nadirdir veya yoktur. Fokal solid alanlar, klasik PTK'da görülebilir ve farklı bir alt türü veya yüksek dereceli dönüşümü göstermez.

Vakaların %40-50'sinde, konsantrik-tabakalı yuvarlak kalsifik birikimler olarak bilinen psammom cisimleri bulunur. Genellikle papiller büyüme paterni gösteren

PTK alt tiplerinde yaygın olarak görülür. Psödopsammom cisimleri olarak bilinen kolloidin kalsifikasyonlarıyla ise kronik lenfositik tiroidit, toksik guatr gibi benign durumlarda karşılaşılabilir.

Fokal veya yaygın skuamöz diferansiyasyon (%15-45 vakada) görülebilir. Desmoplazi, tümörün merkezi veya periferik bölgelerinde görülebilir. Lenfositler (nadiren geniş infiltrat) tümörün invaziv kenarlarında yaygındır.

PTK tiroid bezinin lenfatiklerine yayılır, bu da bölgesel lenf nodu metastazlarının yüksek insidansını açıklar. PTK aynı bez içinde multifokal tümörler olarak da görülebilir. Bu durum tek bir tümör kaynağından intratiroid lenfatik yayılımından veya multifokal primer tümörlerden kaynaklanabilir. Vasküler (kan damarı) invazyonu nadir görülür. Bu durum genellikle kapsüllü PTK ve 'tall cell' varyantta daha sık görülür. Tipik papiller karsinomlarda ilk tanı anında bölgesel lenf nodu metastazları son derece yaygındır (Şekil 2.6.1.3.3 Asa'dan [67]).



ŞEKİL 2.6.1.3.3 Papiller Tiroid Karsinomu

PTK genellikle uzun süreli sağkalım ile ilişkilidir; 5 yılda %96, 10 yılda %93 ve 20 yılda %90'lara kadar sağkalım oranlarına sahiptir. Genel olarak, PTK için mortalite oranları %1-6.5'tir ve bildirilen genel nüks oranı %15-35'tir; tümör nüksü genellikle

tümör yatağında, servikal boyun lenf nodlarında veya nadiren uzak bölgelerde meydana gelir. PTK'da prognozu etkileyen faktörler arasında hastalığın klinik yaygınlığı bulunmaktadır; Evre I hastalık için 10 yıllık sağkalım oranı %99'dan fazladır. Evre IV olan hastalarda bu oran 50%'den azdır. PTK'da kötü prognoz faktörleri arasında tanı anında ileri yaş, erkek cinsiyet, büyük tümör boyutu ve geniş ekstratiroidal infiltrasyon yer almaktadır. Daha kötü bir prognozla ilişkilendirilen patolojik değişkenler arasında vasküler invazyon (özellikle venöz invazyon) bulunmaktadır. İnkomplet cerrahi rezeksiyon, ekstratiroidal uzanım ve lenf nodu metastazlarının ektranodal infiltrasyonu nüks riski ile ilişkilidir. Çocuk olgular, yetişkinlere göre daha büyük primer tümörlere, daha fazla bölgesel nodal metastaza ve başlangıçta daha yüksek oranda uzak hastalığa sahiptir. Ancak daha yaygın hastalıkla başvurmalarına rağmen çocuklar yetişkin nüfusundan daha düşük nüks oranlarına ve çok daha düşük bir mortaliteye sahiptir [72].

2.6.1.3.4 Tiroid Onkositik Karsinomu

Onkositik karsinom (OCA), en az %75'i onkositik hücrelerden oluşan, papiller tiroid karsinomu nükleer özellikleri ve yüksek dereceli özelliklerin olmadığı invaziv malign bir foliküler hücre tümörüdür.

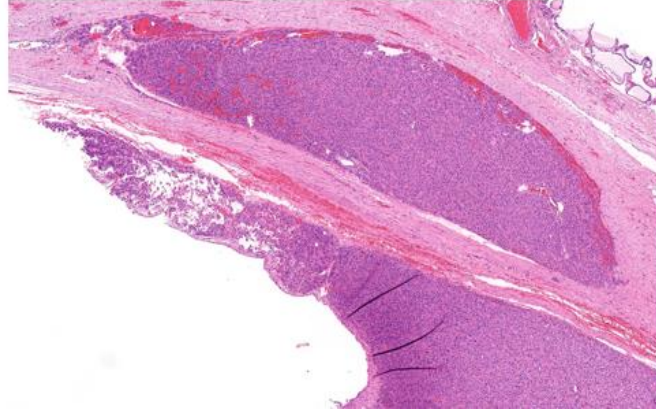
Onkositik karsinom genellikle soliter yuvarlak- oval nodüllerdir, ortalama 30-40 mm boyutunda ve genellikle kapsüllüdür. Onkositik adenom ile karşılaştırıldığında, onkositik karsinomun kapsülü daha kalındır ve kısmen kalsifiye olabilir. Kesit yüzü kahverengi olup solid görünüştedir. Tümör boyutu arttıkça malignite riski artar ve 35 mm'nin üzerindeki lezyonların üçte ikisinde invazyon görülebilir. Biyopsi yapılan bazı nodüller (ince iğne aspirasyon biyopsisi) kısmi veya tam infarktusa uğrayabilir ve bunlar makroskopik olarak fark edilebilir. Onkositik karsinom, makroskopik olarak kapsüler invazyon ve nadiren ekstratiroidal yumuşak dokularda vasküler invazyon gösterebilir.

Onkositik karsinomda tümör hücrelerinin en az %75'inin onkositik sitoloji sergilemesi gerekmektedir. Bazı tümörler foliküler (genellikle mikrofoliküler) patern gösterse de, çoğunluğu solid veya solid/trabeüler büyüme sergiler. Kapsülde

distrofik kalsifikasyon olabilir. Onkositik adenom veya onkositik hiperplastik nodüllerde görülen intralüminal kalsifikasyonlar, onkositik karsinomda daha az görülür.

Onkositik karsinom minimal invaziv, kapsüllü-vasküler invaziv ve yaygın invaziv olarak sınıflandırılır. Minimal invaziv terimi, sadece tümör kapsül invazyonu gösteren tümörlerle sınırlıdır, kapsüllü tümörler vasküler invazyon gösterirse, vasküler invazyonu sınırlı (dörtten az) veya yaygın (dört ve daha fazla) olan tümörler olarak ayrılır. Kapsüler ve vasküler invazyon için kriterler, foliküler karsinomda kullanılanlarla benzerdir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi sonrası değişiklikler, kapsüler invazyonu taklit edebilir, ancak ilişkili inflamatuvar değişiklikler, bu fenomeni gerçek kapsüler invazyondan ayırt etmede yardımcı olabilir.

Tümör hücreleri, yuvarlak nükleuslu ve belirgin santral nükleollü bol miktarda eozinofilik granüler sitoplazmaya sahiptir. Bazı alanlarda nükleer atipi ve tümör dev hücreleri izlenebilir. Stroma genellikle azdır ve ender olarak fibröz stroma gösterir (Şekil 2.6.1.3.4 LiVolsi'den [73]).



ŞEKİL 2.6.1.3.4 Tiroid Onkositik Karsinomu

Onkositik karsinomlar, onkositik olmayan foliküler karsinomlardan farklı bir biyolojik potansiyele sahiptir. Diğer foliküler karsinomlar yalnızca venöz sistem aracılığıyla yayıldığı halde, onkositik karsinomlar hematojen yolla ve lenf

nodlarına metastaz yapabilir. Uzak metastazlar akciğer, kemik ve karaciğerde izlenir.

Bazı onkolojik karsinom tipleri tümör nekrozu, çok sayıda mitoz ($\geq 3/\text{mm}^2$), atipik mitozlar ve küçük hücre değişiklik odakları içerebilir. Bu özelliklere sahip tümörlerin muhtemelen radyoaktif iyot dirençli olduğu düşünülmektedir. Hiçbir immün boyama, onkositik karsinomu adenomdan ayırt edemez. Tüm onkositik foliküler tümörler, diğer foliküler türe ait tümörler gibi tiroglobulin, sitokeratin 7, PAX8 ve TTF1 için pozitiflik gösteren bir immunoprofile sahiptir.

Prognoz büyük ölçüde vasküler invazyonun derecesine bağlıdır; invaziv damar sayısı arttıkça prognosis kötüleşir (mortalite %90'ın üzerinde, 10 yılda). Çok sayıda vasküler invazyonu olan karsinomlarla ilişkilendirilmiş moleküler değişiklikler bulunmaktadır; bu hastalar daha agresif bir klinik seyir gösterir. Genel sağkalım oranı, minimal invaziv (yalnızca kapsüller invazyon) olanlarda neredeyse %100'e kadar çıkarken, yaygın invaziv lezyonlarda %10'a kadar düşebilir. Yüksek dereceli özelliklere sahip tümörler daha kötü prognoza sahiptir. Onkositik karsinomların küçük bir kısmı anaplastik karsinoma dönüşebilir [74].

2.6.1.3.5 Yüksek Dereceli Foliküler Hücre Kökenli Nonanaplastik Tiroid Karsinomu

Anaplastik olmaksızın mitoz sayısı ve tümör nekrozu ile belirlenen yüksek dereceli özelliklere sahip tiroid foliküler hücreli karsinomlardır. Bu tümörler az diferansiye olabilir veya foliküler hücre kökenli diğer iyi diferansiye karsinomların ayırt edici morfolojisini koruyabilir. Az diferansiye tiroid karsinomu (PDTC) ve diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu (DHGTC) olarak iki alt tipi mevcuttur.

Bu tümörler genellikle büyük boyutlardadır ve ortalama 40-60 mm çapa sahiptir ancak nadiren küçük tümörler de görülebilir. Kesit yüzü genellikle solid, açık kahverengi-gri olup çıplak gözle görülebilen soluk nekroz alanları içerebilir. Çoğu

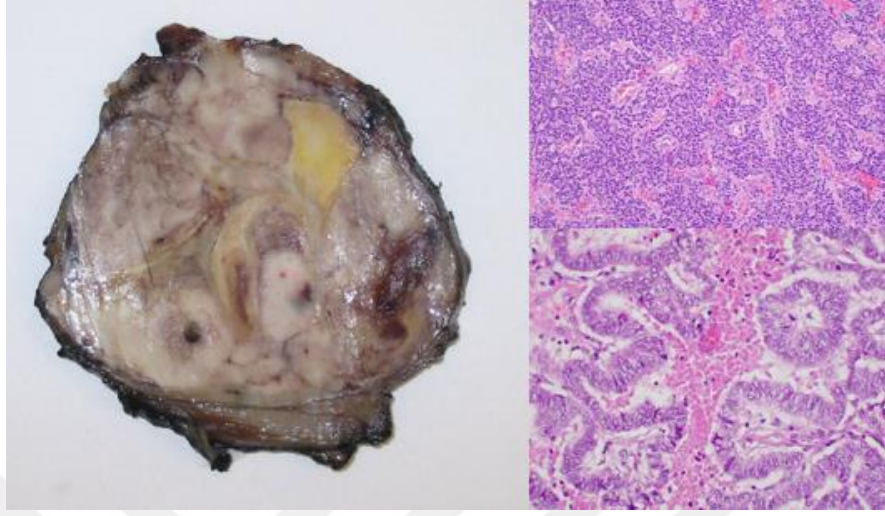
infiltratiftir ancak bazıları kısmen veya tamamen kapsüllü olabilir. Sıkça çok sayıda satellit tümör nodülleri bulunur.

Az diferansiye tiroid karsinomu (PDTC) anaplastik histoloji olmaksızın mimari ve sitolojik diferansiyasyonunu yitirmiş bir tümördür. Diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu (DHGTC) diferansiye olup foliküler hücre kökenli iyi diferansiye histotiplerinin özgün mimari ve/veya sitolojik özelliklerini (örneğin papiller karsinomun nükleer özellikleri ve/veya mimarisi, foliküler karsinomun foliküler büyüme paterni veya onkositik tiroid karsinomu) koruyan yüksek dereceli bir tümördür.

Az diferansiye tiroid karsinomu (PDTC) hem yüksek dereceli hem de histolojik olarak az diferansiye tiroid karsinomlarını temsil eder. Bu tanı Turin kriterlerine dayanır: (i) solid/trabeküler/insüler büyüme paterninin varlığı; (ii) papiller karsinomun konvansiyonel nükleer özelliklerinin yokluğu; (iii) en az birinin varlığı: kıvrımlı nükleus, 2 mm² başına ≥ 3 mitoz, tümör nekrozu.

PDTC'nin prototipi, başlangıçta "insüler karsinom" olarak rapor edilen tümördür ve iyi tanımlanmış neoplastik hücre yuvalarına sahiptir. Bu yuvalar, ince fibrovasküler septalar tarafından çevrilidir ve bunlardan yarıklarla ayrılabilirler. Tümör yuvaları genellikle soliddir ancak minimal miktarda kolloid içeren az diferansiye mikروفoliküller içerebilir. Tümör hücreleri küçük, düzgün, yuvarlak hiperkromatik nükleus, belirgin nükleol ve minimal pleomorfizm ile karakterizedir. Nükleuslar papiller karsinom çekirdeklerini andıran kıvrımlı ve düzensiz ("üzüm benzeri") konturlara sahip olabilir ancak daha koyu kromatin ve psödoinklüzyon bulunmaz. Mitozlar yaygındır, ancak proliferatif aktivite tümör içinde değişebilir. Nekroz, insula merkezinde küçük odaklarda, bir veya daha fazla insüler küme içeren

yamalar halinde veya geniş coğrafik halde bulunabilir. Anjioinvazyon çoğu vakada tespit edilir. Ekstratiroidal uzanım yaygındır (Şekil 2.6.1.3.5 Piana'dan [75]).



ŞEKİL 2.6.1.3.5 Yüksek Dereceli Foliküler Hücre Kökenli Nonanoplastik Tiroid Karsinomu

Tümör içinde az diferansiye tiroid karsinomu alanları beraberinde foliküler varyant papiller karsinom veya foliküler karsinom gibi heterojen tiroid karsinomu alanları bir arada izlenebilir. Aynı zamanda, anoplastik karsinoma ilerlemeyi gösteren belirgin nükleer pleomorfizm içeren diferansiye olmayan hücre odaklarına da rastlanabilir.

Diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu histolojik olarak az diferansiye olmamakla birlikte, tümünde artmış mitoz ve/veya tümör nekrozu bulunur. Mitoz sayımı tanıma göre mitotik olarak aktif alanların ("hot spot") değerlendirilmesinden sonra 2 mm²'de 5'ten fazla mitoz olmalıdır. Tümör nekrozu ince iğne aspirasyonu veya onkositik tümörlerin regresif değişikliklerinden kaynaklanan infark-tipi nekrozdan ayırt edilmelidir. Tümör nekrozu belirgin olabilir, bazen komedo benzeri olabilir. DHGTC'ler, baskın histotiplerine göre alt sınıflandırılmalıdır. Çoğu yüksek dereceli papiller tiroid karsinomlarıdır ve genellikle 'tall cell', 'hobnail' veya kolumnar hücreli gibi agresif alt tiplere aittir, ancak konvansiyonel veya foliküler varyant papiller tiroid karsinomları da olabilir. DHGTC, anoplastik tiroid karsinomuna (şiddetli nükleer pleomorfizm ile) ilerleyebilir bu sebeple anoplastik bileşenin varlığı rapor edilmelidir [75].

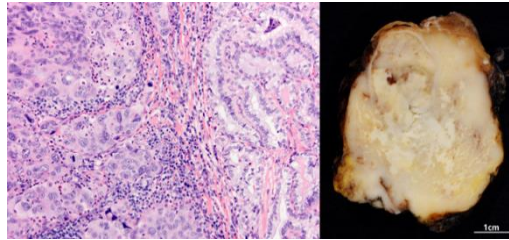
2.6.1.3.6 Anaplastik Tiroid Karsinomu

Anaplastik tiroid karsinomu, diferansiye olmamış hücrelerden oluşan ve önceki bir diferansiye tiroid karsinomdan gelişmiş veya fokal olarak tiroid foliküler diferansiyasyonu özelliklerine sahip olabilen son derece agresif bir tiroid kanseridir.

Anaplastik tiroid karsinomu erken ve geç dönemde farklılaşan değişikliklerden çok aşamalı bir süreç sonucunda gelişir. Erken süreçteki olaylar çoğunlukla RAS ve BRAF p.V600E mutasyonlarıdır, bununla birlikte geç dönemdeki değişiklikler genellikle TP53 ve TERT promotor mutasyonlarını içerir. Genel olarak anaplastik tiroid karsinomunda BRAF, RAS, PIK3CA, PTEN, EIF1AX, TP53, ATM, TERT promotor, CDKN ve CTNNB1 değişiklikleri bulunur. Ayrıca çeşitli mikroRNA'ların ekspresyonunda değişiklikler de bulunabilir.

Anaplastik tiroid karsinomları genellikle her iki lobu da tutan büyük (150 mm çapa kadar) tümörlerdir. Tümörler sıklıkla kanama, nekroz ve ekstratiroidal yayılım gösterir.

Bu tümörler ekstratiroidal yayılım, nekroz, belirgin mitotik aktivite, atipik mitozlar, belirgin nükleer pleomorfizm ve anjiyolenfatik invazyonun yaygın olduğu infiltratif yüksek dereceli malignitelerdir. Bunlar, epitelioid, iğsi, dev hücreli, pleomorfik, hücreden fakir, rabdoid, anjiomatoid veya skuamöz olabilir, kondroid veya osteoid metaplazi gösterebilir ve yoğun nötrofilik infiltrata sahiptir. Anaplastik tiroid karsinomları genellikle sitokeratin eksprese eder (%75). Tiroglobulin neredeyse her zaman negatiftir ve çok nadir durumlarda epitelioid hücrelerde tiroglobulin odaksal olarak izlenebilir. PAX8, epitelyal morfoloji ve eş zamanlı diferansiye karsinom bileşeni varlığında genellikle pozitif olarak görülebilir. TP53, tümörlerin %50'sinden fazlasında ifade edilir ve Ki-67 genellikle yüksektir (Şekil 2.6.1.3.6 Erickson'dan [76]).



ŞEKİL 2.6.1.3.6 Anaplastik Tiroid Karsinomu

Anaplastik karsinomlar son derece agresif tümörlerdir ve neredeyse her zaman ölümcüldür. Negatif prognostik özellikler ise şunlardır: İleri yaş (>60 veya >70 yıl), erkek cinsiyet, hızlı büyüme, lökositoz, dispne, ekstratiroidal uzanım, büyük boyut (>50, veya >60, veya >70 mm), lenfositik ve nötrofilik infiltrat, tümörün tamamının çıkarılamaması, uzak metastaz, RAS, PIK3CA, TERT, RAS ve BRAF'ın eş zamanlı mutasyonlarıdır. Anaplastik bileşeni az miktarda olan ve ekstratiroidal uzanım göstermeyen tümörlerin daha olumlu bir prognoza sahip olduğu bilinmektedir [77].

2.6.2 Tiroid C Hücre Kökenli Karsinom-Medüller Tiroid Karsinomu

Medüller tiroid karsinomu (MTK) tiroid bezinin kalsitonin üreten parafoliküler C hücrelerinden köken alan malign tümördür.

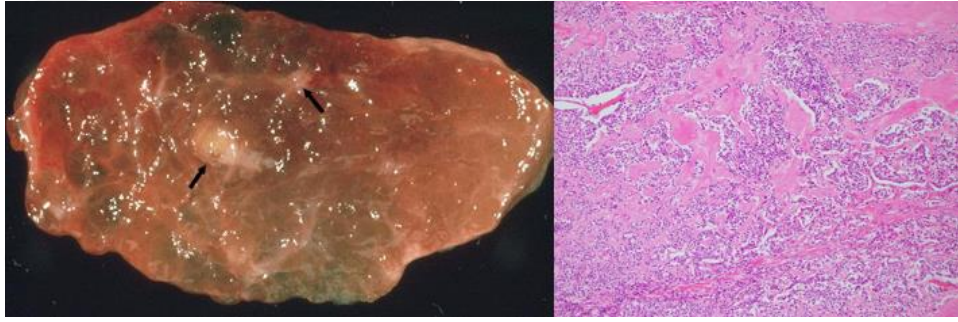
MTK tiroid bezinin tümü boyunca ortaya çıkabilir ancak genellikle normal C hücrelerinin dağılımını takip eder bu nedenle tiroid loblarının üst üçte birinde ortaya çıkmaya daha yatkındır.

MTK, tiroid malignitelerinin yaklaşık %2'sini ve tiroid kanseri ile ilişkili ölümlerin %8'ini oluşturur. Sporadik MTK teşhisi konulan bireylerin ortalama yaşı 45-55'tir ve hafif bir kadın baskınlığı vardır. MTK'ların %25'i kalıtsaldır ve RET protoonkogenindeki otozomal dominant mutasyonlardan kaynaklanır, bu da MEN2 sendromları ile ilişkilidir.

Tümör milimetrik çaplardan tüm tiroidi dolduracak büyüklüğe kadar ulaşabilir. Sporadik MTK genellikle tek taraflıdır, ancak kalıtsal MTK iki taraflı ve multipl odaklıdır. Tümörler iyi sınırlı ancak kapsülsüz olup, kesit yüzü solid ve bej-sarı renkte olabilir. Ailesel sendromlu hastalarda profilaktik tiroidektomiler, tiroidin tamamen örneklenmesi ve incelenmesini gerektirir.

Çapı 10 mm'den küçük olan tümörlere "medüller mikrokarsinom" denilmektedir. Bu tümörlerin çoğu, başka nedenlerle çıkarılan tiroidlerde tesadüfen bulunur.

Medüller karsinomun morfolojik spektrumu geniştir ve tiroid malignitelerinin tümünü taklit edebilen özellikleri içerir. Tipik olarak, tümörler değişen miktarda fibrovasküler stroma ile ayrılan solid-insüler veya trabeküler büyüme paternleri gösterir (organoid mimari). Hücreler genellikle granüler, amfofilik sitoplazmaya ve ince nükleer kromatine sahip poligonal şekillidir. Nükleoller genellikle belirgin değildir. Plazmasitoid ve iğsi hücreler de dahil olmak üzere çeşitli diğer hücre tipleri görülebilir ve bazen tek bir tümörde birden fazla hücre tipinin karışımı vardır. Tipik olarak düşük-orta derecede nükleer atipi vardır, ancak bazı vakalarda dağınık olarak belirgin derecede pleomorfik hücreler, bizaar nükleuslar ve tümör dev hücreleri görülebilir. Nükleer psödoinklüzyonlar bulunabilir. Mitotik aktivite genellikle düşüktür ve tümör nekrozu nadirdir. Kalsifikasyon, psammom benzeri cisimcikler ve metaplastik ossifikasyon görülebilir (Şekil 2.6.2 Fuchs'dan [78]).



ŞEKİL 2.6.2 Medüller tiroid karsinomu

Stromal amiloid birikimi vakaların %50-90'ında görülür. Spektrometrik analizler, medüller karsinomda amiloidin başlıca bileşeninin kalsitonin olduğunu göstermiştir, ancak katakalsin, apolipoprotein E ve vitronektin gibi bir dizi amiloidle ilişkilendirilmiş proteinin de birikimlerde bulunduğu gösterilmiştir.

Kalıtsal medüller karsinom vakalarının C hücresi hiperplazisi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür ancak bu bulgu spesifik değildir ve genellikle sporadik tümörlerle beraber de izlenebilmektedir.

Vakaların %95'inde kalsitonin pozitifdir, ancak boyanma bazen fokal olabilir. Nöroendokrin belirteçler (kromogranin, sinaptofizin, nöron spesifik enolaz ve INSM-1) pozitifdir. Kalsitonin geni ile ilişkili peptit ve CEA vakaların büyük

kısımında pozitifdir. TTF-1, vakaların çoğunda pozitifdir, ancak boyanma yoğunluğu genellikle normal foliküler hücrelerdeki kadar yüksek değildir. Tiroglobulin negatiftir. Poliklonal PAX8 ile boyama değişken ve zayıftır ancak monoklonal PAX8 için negatiftir.

Medüller tiroid karsinomunda tanı anındaki klinik boyun lenf nodu tutulumu oranı %75'e kadar çıkabilir ve uzak metastaz oranı %10'a kadar ulaşabilir. Uzak metastazlar genellikle karaciğer, akciğer ve kemiklerde görülür.

Bildirilen 5 ve 10 yıl sağkalım oranları sırasıyla %75-96 ve %64-91'dir ve bu oranlar genellikle hastalık evresine bağlı olarak değişir. Ailesel medüller tiroid karsinomu vakalarında, biyokimyasal-genetik tarama aracılığıyla hastalığın erken tespiti, prognozda önemli iyileşmelere yol açmıştır. Diğer sağkalım üzerinde etkisi bilinen faktörler arasında büyük tümör boyutu, ileri yaş, erkek cinsiyet, ekstratiroidal uzanım ve serum kalsitonin-CEA düzeyleri bulunmaktadır. RET mutasyonlarının prognostik olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Sporadik tümörlerde, RET mutasyonunun varlığının, tanı anındaki hastalık evresi, hastalık nüksü ve kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. RET mutasyonu olmayan tümörler genellikle orta derecede bir prognoza sahiptir. Bu nedenle, RET mutasyonlu sporadik tümörün prognozu büyük ölçüde RET M918T mutasyonunun yüksek oranına bağlıdır. MEN2B'nin büyük çoğunluğu agresif RET M918T mutasyonunu taşır ve tanı almazsa hastalar erken yaşta hayatını kaybeder. MEN2A'lı hastalar 25-35 yaşları arasında medüller karsinom geliştirir ve %70'in üzerinde lenf nodu metastazına sahiptir. Hem sporadik hem de kalıtsal RET mutasyonları ile ilişkili kanserlerde RET inhibitörleri ile tedavide iyi sonuçlar alınmaktadır.

Medüller tiroid karsinomu için derecelendirme şeması mevcuttur. Bu derecelendirme sistemini kullanarak yüksek dereceli tümörler, şu üç özellikten en az birini taşıyan tümörler olarak tanımlanır: 2 mm² başına en az 5 mitoz, Ki67 proliferatif indeks $\geq 5\%$ ve/veya tümör nekrozu. Bu nedenle medüller karsinom vakaları mutlaka mitoz ve nekroz açısından dikkatle incelenmeli ve Ki67 proliferatif indeksi raporda belirtilmelidir [79].

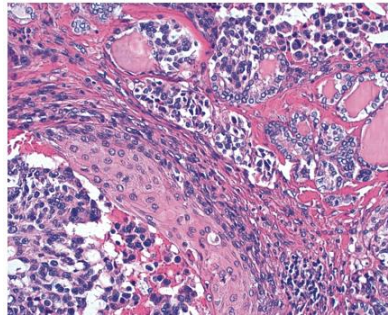
2.6.3 Mikst Medüller-Foliküler Hücre Kökenli Karsinomlar

2.6.3.1 Mikst Medüller-Foliküler Hücre Kökenli Karsinom

Mikst Medüller-Foliküler Hücre Kökenli Karsinom (MMFCC), morfolojik ve immünofenotipik olarak aynı lezyon içinde foliküler ve C hücre kökenli tümör hücre popülasyonlarının varlığını gösteren bir primer malign epitelyal tümördür. MMFCC son derece nadirdir ve tüm tiroid malignitelerinin %0.1'inden azını oluşturur, ortalama hasta yaşı 54'tür ve hafif bir kadın üstünlüğü vardır. Nadir durumlarda çocuklarda da tanımlanmıştır.

MMFCC, ortalama 29 mm (aralık: 4-55 mm) çapında, solid ve sert, beyaz renkte, kapsülsüz bir nodül olarak ortaya çıkar. MMFCC'nin makroskopik görüntüsü özgün değildir ve büyük ölçüde baskın tümör hücre bileşenine bağlıdır.

MMFCC'nin histopatolojik özelliği, tek bir tiroid nodülü içinde iki farklı tümör hücre popülasyonunun değişken oranlarda bir arada bulunmasıdır ve tanımı gereği medüller tiroid karsinomu ve foliküler hücre kaynaklı bir neoplazinin özelliklerini gösterir. MMFCC tanısı için her bir bileşenin miktarı konusunda bir öneri bulunmamaktadır. Ancak, tipik morfolojik özelliklere sahip bir tümörde kalsitonin veya CEA'nın yalnızca fokal olarak izlenmesi MMFCC tanısı için yetersizdir. Medüller karsinom bileşeni morfolojik olarak konvansiyonel formlarla aynıdır. Foliküler hücre kaynaklı bileşen ise klasik veya foliküler varyant papiller tiroid karsinomunu (şimdiye kadar en yaygın raporlanan), foliküler, onkositik, az diferansiye veya (nadiren) anaplastik karsinomunu içerebilir. Lenf nodu metastazları mikst histoloji veya sadece bir neoplastik bileşeni içerebilir (Şekil 2.6.3.1 Volante'den [80]).



ŞEKİL 2.6.3.1 Mikst Medüller-Foliküler Hücre Kökenli Karsinom

MMFCC'nin klinik davranışı, daha çok konvansiyonel medüller tiroid karsinomuna benzer. Radyoaktif iyot tedavisine serum tiroglobulin seviyeleri yüksek olan metastatik vakalarda yanıt izlenmektedir. Lenf nodu tutulumu ve uzak metastazlar (çoğunlukla akciğer, karaciğer ve kemiklerde) vakaların %25'inde görülebilir. Hastalıkla ilişkili mortalite vakaların yaklaşık %20'sinde görülür [81].

2.6.4 Tirodin Tükürük Bezi Tipi Karsinomları

2.6.4.1 Mukoepidermoid Karsinom

Mukoepidermoid karsinom, tükürük bezine özgü bir malign tümör tipidir ve müsinöz, intermediyer ve epidermoid (skuamoid) tümör hücrelerinden oluşan kistik-paternleri ile karakterizedir.

Şimdiye kadar literatürde yalnızca 48 vaka tanımlanmıştır. Bildirilen tümörler, 3-100 mm boyutları arasında değişmekte olup ortalama boyutları 27 mm'dir. Kesit yüzü kahve-ten rengine yer yer kistik-solid haldedir. Tümör hücreleri fibrotik stromayla çevrili büyük yuvalar oluşturur. Tümör adacıkları, çoğunlukla müsin pozitif epidermoid hücrelerden oluşur. Epidermoid hücreler eozinofilik sitoplazmaya sahiptir ve belirgin merkezi nükleolleri vardır. Keratinizasyon, kribriform yapılar, psammom cisimleri, düşük derecede pleomorfizm izlenebilir. Mitotik figürler ve nekroz nadiren görülür. Vakaların yarısında eşlik eden bir papiller tiroid karsinomu bulunur. Tümör dışı tiroid alanlarında kronik lenfositik tiroidit yaygın bir bulgudur. Bu tümörler sitokeratinler ve p63 için immünpozitif olup kalsitonin, kromogranin ve sinaptofizin için negatiftir. Ayrıca PAX8, TTF-1 ve tiroglobulin pozitifdir. Boyun lenf nodlarına metastaz sık olmakla beraber prognoz oldukça iyidir [82].

2.6.4.2 Sekretuar Karsinom

Sekretuar karsinom (SC), sıklıkla mikrosistik, tübüler ve solid yapılar ve bol miktarda eozinofilik homojen- kabarcıklı salgılar içeren tükürük bezi tipi bir karsinomdur. Genellikle ETV6 geninin özgün bir düzenlemesi ile karakterizedir.

Bu tümörlerin ortalama boyutu 44 mm'dir (aralık: 24-76 mm). Kesit yüzü infiltratif sert beyaz-ten renkte görünür. Tümör eozinofilik, vakuole sitoplazmaya sahip papiller, tübüler, mikrokistik ve solid paternde hücrelerden oluşur. Tipik olarak S100, mammaglobin, GATA3 ve GCDFP-15 ile boyanır. Tiroglobulin ve TTF1 genellikle negatiftir ve fokal PAX8 boyaması gösterir. PAS ve müsin ile sekresyonlar pozitif boyanma gösterir. Tiroid bezi sekretuar karsinomları tükürük bezindekilere göre daha kötü prognozludur [83].

2.6.5 Belirsiz Histogeneze Sahip Tiroid Tümörleri

2.6.5.1 Eozinofilili Sklerozan Mukoepidermoid Karsinom

Eozinofilili sklerozan mukoepidermoid karsinom (SMECE), epidermoid ve mukoid hücrelerden oluşan, belirgin stromal skleroz ve eozinofil-lenfosit infiltrasyonu ile karakterize tiroid karsinomudur.

Şimdiye kadar literatürde 100'den az vaka bulunmaktadır. Hastaların %90'dan fazlası ise kadındır.

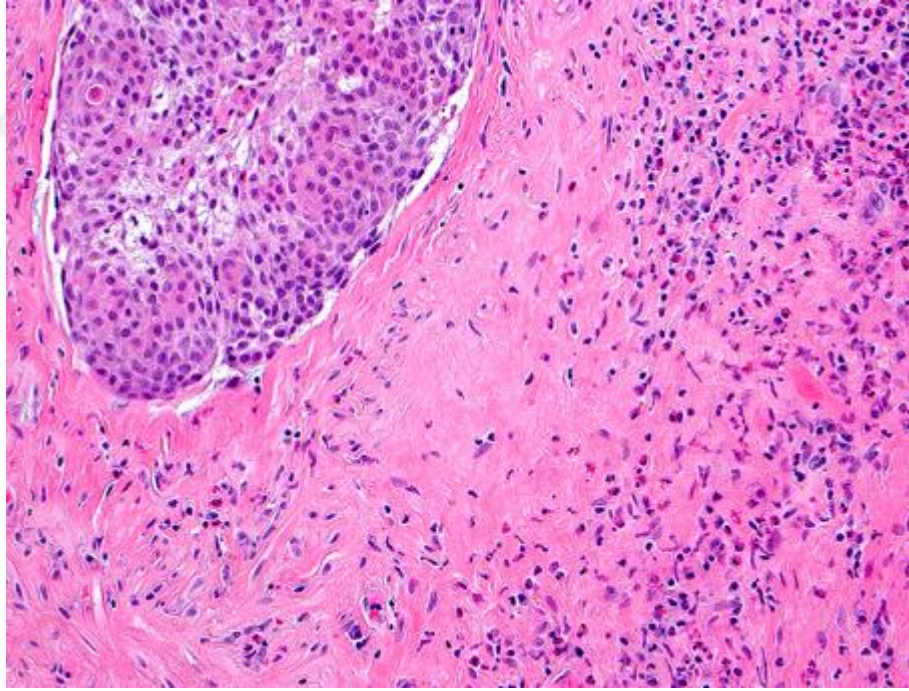
Ortalama tümör boyutu 43 mm'dir ve bildirilen boyutlar 5- 130 mm arasında değişmektedir. Kesit yüzü solid-sert ve beyaz-sarı olup kistik değişiklik gösterebilir. Makroskopik ekstratiroidal uzanım vakaların %25'inde bulunur.

SMECE, skuamoid/epidermoid hücrelerin ve mukositlerin yoğun bir sklerotik stroma içinde lenfositler, eosinofiller ve plazma hücreleri ile bir arada olduğu belirgin bir histoloji gösterir. Tümör hücreleri kord ve yuva yapıları oluşturur. Diskoheziv tümör alanları psödoanjyomatöz görünebilir. Berrak hücre değişikliği (glikojenizasyon), mukus ekstrasvazasyonu ve/veya keratinizasyon odakları izlenebilir. Lenfositler genellikle sklerotik alan içinde değişken miktarlarda bulunur. Tümör hücreleri hafif-orta derecede nükleer atipi ve küçük, belirgin nükleoller içerir. Nükleer düzensizlikler görülebilir, ancak papiller karsinomun nükleer özellikleri bulunmaz. 5 mm² 'de 0-6 mitoz izlenir. Tiroid diğer alanlarda

parankimde kronik lenfositik tiroidit (genellikle Hashimoto tiroiditin fibrozan varyantı), skuamöz metaplazi, tümör odaklarıyla birarada izlenebilir. Ayrı bir senkron veya metakron odakta papiller karsinom, vakaların %20'sinde tanımlanmıştır. Nadiren, SMECE'nin papiller veya anaplastik tiroid karsinomunun bir bileşeni olarak ortaya çıktığı da bildirilmiştir (Şekil 2.6.5.1 Kerr'den [84]).

Mukoid hücreler ve ekstraselüler mûsin içeriği histokimyasal musikarmen ve PAS ile pozitifdir. Skuamöz tümör hücrelerinde p63 ve sitokeratinler pozitifdir. TTF-1 vakaların yaklaşık yarısında fokal ve zayıf olarak boyanır. Tiroglobulin ve PAX8 genellikle negatiftir, kalsitonin, kromogranin ve S-100 protein ise her zaman negatiftir.

Hastaların yaklaşık %40'nda bölgesel lenf nodu metastazı izlenir. Olguların yaklaşık 2/3'ü hastalıksız olarak takip edilmektedir [85].



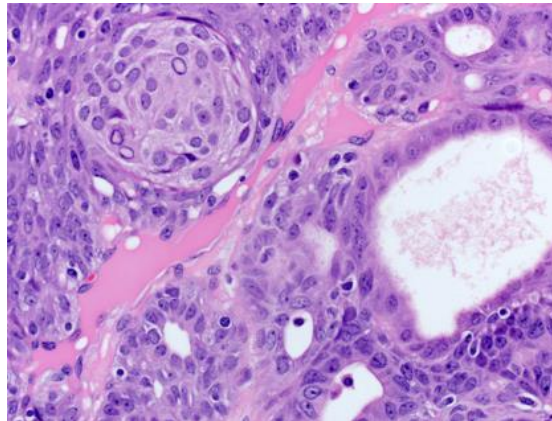
ŞEKİL 2.6.5.1 Eozinofilili Sklerozan Mukoepidermoid Karsinom

2.6.5.2 Kribriform Morüler Tiroid Karsinomu

Kribriform morüler tiroid karsinomu (CMTC), ailesel adenomatöz polipozis (FAP) ilişkili olarak da görülen WNT/ β -katenin yolağının aktivasyonu ile karakterize malign tiroid tümörüdür.

Olguların çoğu genç kadın hastalar olup bunların yaklaşık yarısında ailesel adenomatöz polipozis sendromu saptanmıştır.

FAP olgularındaki CMTC'ler genellikle multifokal, bilateral ve küçükken, spontan tümörler daha büyük (ortalama 30 mm) tek nodül şeklinde görülür. CMTC'ler iyi sınırlı veya kapsüllü, solid-kistik ve beyaz-ten renkte olabilir. Fibröz septalar nedeniyle lobüle görünebilir. Anjioinvazyon vakaların %30'unda, kapsüler invazyon ise %40'ında görülür. CMTC'ler, diğer tiroid karsinomlarında görülmeyen paternlerin bir karışımına sahiptir. CMTC'ler "kribriform, foliküler, papiller, trabeküler ve solid paternlerin, skuamoid morüller ile karmaşık bir karışımını" gösterir. Nükleer berraklaşma izlenebilir ancak psammom cisimleri nadirdir. Bu belirgin özelliklerle, tümöre başlangıçta kribriform-morüler varyant papiller tiroid karsinomu adı verilmişse de tümörün morfolojik özellikleri ve son zamanlarda anlaşılan moleküler değişiklikler ile kribriform morüler tiroid karsinomu adını almıştır (Şekil 2.6.5.2 Erickson'dan [86]).



ŞEKİL 2.6.5.2 Kribriform Morüler Tiroid Karsinomu

Bu tiroid tümörünün belirgin özelliği, güçlü nükleer ve sitoplazmik B-katenin boyanmasıdır. CMTC, TTF1 (SPT24 ve 8G3G7/1 klonları), çeşitli sitokeratinler, EMA, östrojen ve progesteron reseptörleri ile pozitif, CK 20, kalsitonin ve WT1 ile negatif olarak boyanır. Tipik olarak tiroglobulin ekspresyonu negatiftir. PAX8 genellikle negatif veya fokal zayıf boyanma gösterir. Morulalar, sitokeratinler, tiroglobulin, TTF1, PAX8, östrojen ve progesteron reseptörleri ve E-cadherin ile negatif; CDX2, CD10, CD5 ve CK5 ile pozitif olarak boyanır. Ki-67 genellikle %5'ten azdır. Yüksek dereceli CMTC'lerde artmış mitotik aktivite, nekroz ve yüksek Ki-67 görülebilir.

Olguların yaklaşık yüzde 10'unda lenf nodu metastazı olup uzun süreli takiplerde mortalite oranı yüzde 2'dir [87].

2.6.6 Tiroidin Timik Tümörleri

2.6.6.1 Timoma

Tiroid parankimi içerisinde izlenen ektopik yerleşimli timik epitelyal bir tümördür. Genellikle sol lubun alt polünde izlenir. Çok ender rastlanan bir tümör olup ortalama 5. dekada rastlanır.

Tümörler kapsüllü ve/veya iyi sınırlıdır, nodüler-fibröz septalarla ayrılmış lobüller halinde, sarı-ten rengi kesit yüzüne sahiptir. Tümör çapı 10-80 mm arasında değişebilir. İntratiroid timoma, mediastinal timomada görülen histopatolojik görünümlere ve alt tiplere sahiptir. Poligonal-iğsi bazen skuamoid epitelyal hücreler ve aralarında değişken sayıda küçük lenfositler izlenir. Bazı vakalarda tümör içinde tiroid foliküllerinin hapsolması, distrofik kalsifikasyonlar ve çevrede ektopik timus dokusunun kalıntısı görülebilir. İntratiroidal timomalar genellikle invaziv değildir, ancak tümör kapsülü veya çevresindeki yağ dokusuna invazyon da bildirilmiştir [88].

Tümör hücreleri pan-CK ve CK5/6 ile pozitif ve TTF1 ve monoklonal PAX8 ile negatif boyanır [89]. Olguların büyük çoğunluğunda cerrahi rezeksiyon sonrası nüks ve metastaz izlenmez.

2.6.6.2 Timus Benzeri Diferansiyasyon Gösteren İğsi Hücreli Tümör

Timus benzeri diferansiyasyon gösteren iğsi hücreli tümör (SETTLE) tiroid içinde ortaya çıkan, intratiroidal timus dokusundan kaynaklanan malign bir tümördür. Tümör, lobüle paternde ve glandüler-iğsi hücreler içeren bifazik karakterdedir. SETTLE ender olup çocukluk-genç erişkin yaş grubunda izlenir.

SETTLE genellikle kapsüllü yapıya sahiptir ve ortalama olarak 42 mm çapında izlenmektedir. Kesit yüzleri sert, solid, gri-beyaz renkte, fibrotik bantlarla ayrılmış halde lobüle görünür. Çoğu vakada bifaziktir ancak bazı durumlarda (monofazik varyant olarak adlandırılanlar) neredeyse tamamen iğsi hücreler veya glandüler yapılar içerebilir. İğsi hücrelerin az sitoplazması ve ince nükleusları vardır. Mitotik figürler nadirdir, ancak izole vakalarda belirgin mitotik aktivite ve odaksal nekroz bulunabilir. Epitelyal bileşen, mukus veya silya içeren değişken derecelerde diferansiye skuamöz odakları içerebilir. Birkaç lenfosit ve nadir kalsifikasyon görülebilir. Vasküler invazyon tespit edilebilir [90].

Hem iğsi hem de glandüler hücreler panCK pozitifdir. İğsi hücrelerde myoepitelyal belirteçler eksprese edilebilir. CK20, tiroglobulin, kalsitonin, CEA, TTF1, CD5, TdT, S100, desmin, CD34, kalretinin ve WT-1 negatifdir. Ki67 proliferatif indeksi düşüktür [91].

SETTLE, genel olarak yavaş büyüyen bir tümördür ve 6,3 yıl medyan takip süresi ile %86'lık bir genel sağkalıma sahiptir. Tanı anında metastaz oranı %26'dır, ancak takip süresi 5 yılı aştığında bu oran %40'a çıkmaktadır [92].

2.6.6.3 İntratiroidal Timik Karsinom

İntratiroidal timik karsinom (ITC), tiroid bezinde izlenen timik diferansiyasyona sahip malign bir epitel tümördür. ITC, tüm malign tiroid tümörlerinin %0.15'ini oluşturan nadir bir tümördür ve çoğunlukla Asyalılarda görülmektedir.

Kesit yüzü sert pembe-beyaz, solid ve lobüle haldedir. ITC, timik skuamöz hücre karsinomu ile benzer histopatolojik özelliklere sahiptir. Bu özellikler arasında, lenfosit ve plazma hücreleri tarafından değişken derecede infiltrasyonla birlikte düzensiz lobüller ve epitelyal tümör hücrelerinin kordları bulunur. Tümör hücreleri skuamoid veya sinsityal görünümlüdür, zaman zaman tek hücre keratinizasyonu içerebilir. Tümör hücrelerinde oval-iğsi nükleus, soluk veya veziküler kromatin ve belirgin nükleoller izlenir. Nükleer atipi genellikle hafif-orta derecededir ve mitotik figürler nadirdir. Bazı vakalar belirgin keratinizasyon, bazaloid özellikler ve nazofarenks non-keratinize skuamöz hücreli karsinom benzeri belirgin lenfoplazmatik infiltrasyona sahiptir. Nadiren, rozet benzeri yapılar ve nöroendokrin belirteçlerin ekspresyonu görülebilir [93].

Tümör hücreleri pansitokeratin, CK19, p63 ve p40 için immün reaktiftir. Mediastinal timik karsinomlar gibi, CD5 ve CD117 (c-kit) ekspresyonu gösterirler. Ayrıca genellikle BCL2, kalretinin, CEA ve p53 pozitifdir. Bazı vakalarda kromogranin ve sinaptofizin pozitif hücreler saptanabilir. TTF1, tiroglobulin, kalsitonin ve monoklonal PAX8 negatiftir. Ki67 indeksi genellikle %2-40 arasında değişir [94].

ITC, timüs yerleşimli timik karsinom, skuamöz hücre karsinomu ve anaplastik tiroid karsinomu ile karşılaştırıldığında daha olumlu bir klinik sonuca sahiptir. Sırasıyla beş ve on yıllık sağkalım oranları %90 ve %82'dir [95].

2.6.7 Embriyonel Tiroid Tümörleri

2.6.7.1 Tiroblastom

Tiroblastom, embriyonel tiroid foliküler hücreler, küçük hücrelerden ve mezodermal stromadan oluşan yüksek dereceli bir tiroid tümörüdür.

Tiroblastom, muhtemelen yeterince tanınamayan nadir bir tümördür. Son zamanlarda bildirilen ve moleküler olarak doğrulanan sekiz vaka bulunmaktadır. Bunların birçoğu başlangıçta malign tiroid teratomu spektrumuna dahil edilmiştir

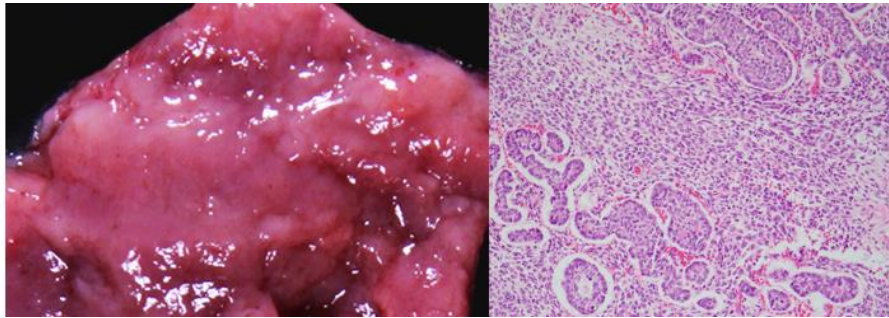
ve bazıları karsinosarkom olarak sınıflandırılmıştır. Daha önceki serilerde standart bir terminoloji eksikliği nedeniyle epidemiyolojik veriler bulunmamaktadır.

Tiroblastomların mikroRNA işleminde rol oynayan bir enzimi kodlayan DICER1 geninde somatik mutasyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Makroskopik olarak tüm lobu veya her iki lobu saran, yumuşak dokulara kadar uzanan 17-100 mm çapında gri-beyaz veya pembe-kahverengi yumuşak kıvamda bir kitle izlenir. Histolojik olarak genellikle prenatal gelişimin ilk trimesterindeki tiroid parankimine benzeyen embriyonal bir tümördür. Tiroblastom fetal tip TTF1+/PAX8+/fokal tiroglobulin+ primitif görünümlü tiroid folikülleri, fetal tip bezler ve düzensiz halde katmanlar ve solid alanlar oluşturan, yüksek mitoz gösteren primitif küçük yuvarlak-oval hücreleri içerir. Bu bileşenler, genellikle SMA, desmin ve myogenin pozitif primitif bir iğsi hücreli stroma ile çevrilidir (Şekil 2.6.7.1 Nose'den [96]).

Vakaların yarısında kıkırdak doku odakları görülür, ancak gerçek teratomlarda olduğu gibi iyi diferansiye organoid yapılar, pilosebace elemanlar ve diğer deri ekleri izlenmez. Primitif küçük hücre bileşeni SALL4 pozitifdir ancak OCT3/4 ve PLAP ifade etmez. SMARCA4 kaybı yoktur.

Tiroblastom oldukça agresif bir tümör olup hastaların yaklaşık yarısı bir yıllık takip süresinde kaybedilir[66].



ŞEKİL 2.6.7.1 Tiroblastom

2.7 Tiroid Nodüllerine Giriş

Tiroid nodülü, tiroid bezinde çevredeki tiroid dokusundan radyolojik olarak farklı bir lezyon olarak tanımlanır [97]. Tiroid nodülleri yaygın bir klinik sorundur. Epidemiyolojik çalışmalar, yeterli iyot alınan dünya bölgelerinde kadınlarda yaklaşık %5, erkeklerde ise %1 oranında palpabl tiroid nodülleri olduğunu göstermiştir. Buna karşın, yüksek çözünürlüklü ultrason (US) ile rastgele seçilen bireylerin %19-68'inde tiroid nodülleri (bu oran kadınlarda ve yaşlılarda daha yüksek) tespit edilebilir. Tiroid nodüllerinin, tiroid kanserini dışlamak için test edilmesi gerekir. Nodüller tiroid kanseri vakalarının %7-15'i arasında görülebilir ve bu oran yaş, cinsiyet, radyasyon maruziyet öyküsü, aile öyküsü ve diğer faktörlere bağlı olarak değişir. Papiller ve foliküler kanseri içeren diferansiye tiroid kanseri, tüm tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturur[1].

Tiroid nodül yönetiminin temelini yüksek çözünürlüklü ultrasonografi (US), duyarlı tirotropin (TSH-tiroid stimüle eden hormon), ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve klinik bulgular oluşturur. Malign hastalıklar için klinik ve US risk faktörleri daima gözden geçirilmelidir. Palpabl tiroid nodülü veya klinik risk faktörleri olan tüm hastalar US değerlendirmesine tabi tutulmalıdır. Serum TSH'nin ölçümü, tiroid fonksiyonunun en iyi başlangıç laboratuvar testidir ve TSH değeri normalin altındaysa serbest tiroksin (FT4) ve serbest triiyodotironin (FT3) ölçülmesi önerilmektedir[98].

Palpabl lezyonlar bazen belirgin radyolojik anormalliklere karşılık gelmeyebilir. Bu tür anormallikler tiroid nodülü tanımını karşılamaz. US veya diğer anatomik görüntüleme çalışmalarında tespit edilen non-palpabl nodüller, tesadüfen keşfedilen nodüller veya "insidental kitleler" olarak adlandırılır. Non-palpabl nodüller, aynı boyuttaki ultrasonografik olarak doğrulanan palpabl nodüllerle aynı malignite riskine sahiptir. Genel olarak, klinik olarak kanser olma potansiyeli daha yüksek olduğu için yalnızca 1 cm'den büyük nodüller değerlendirilmelidir. Nadiren, klinik belirtiler veya ilişkili lenfadenopati nedeniyle daha fazla değerlendirme gerektiren 1 cm'den küçük nodüller olabilir. Çok nadir durumlarda, bu tür <1 cm nodüllerin ultrasonografik ve klinik uyarı işaretlerine sahip olmamasına rağmen, gelecekte morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Bunun gerçekleşme olasılığı oldukça

düşüktür ve maliyet/fayda düşünüldüğünde, tüm bu küçük tiroid kanserlerini teşhis etmeye ve tedavi etmeye çalışmanın daha fazla zarar verme olasılığı mevcuttur. Genel olarak, rehberlik eden klinik strateji, çoğu tiroid nodülünün düşük risk taşıdığını ve birçok tiroid kanserinin insan sağlığına minimal risk oluşturduğunu ve etkili bir şekilde tedavi edilebildiğini kabul etmektedir.[97, 99]

2.8 Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İnce İğne Aspirasyonu (İİA tiroid nodüllerini değerlendirmek için en doğru ve maliyet etkin yöntemdir. Retrospektif çalışmalar, US rehberliğinde yapılan İİA işlemlerinde hem nondiyagnostik hem de yanlış negatif sitoloji oranlarının palpasyon eşliğinde yapılan İİA ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle, nondiyagnostik sitoloji (>25%–50% kistik bileşeni olan nodüllerde rastlanır.) veya örnekleme hatası (palpasyonu zor veya posterior yerleşimli nodüller) olasılığı daha yüksek olan nodüller için US rehberliğinde İİA tercih edilmektedir. Tanısal US, palpasyona karşılık gelen çoğunlukla solid bir nodülün varlığını gösterirse, İİA palpasyon veya US rehberliği kullanılarak gerçekleştirilebilir[100-102]. US bulguları, tahmini malignite riskleri ile tiroid nodüllerinin İİA için sınır değerlerine dair kılavuzlar oluşturulmuş ve etkin olarak kullanılmaktadır (Tablo 2.8 Şişik'ten [98]).

US bulguları, tahmini malignite riski ve İİAB için tiroid nodülleri kılavuzu (ATA kılavuzlarına göre)			
Ultrasonografik desen	Ultrasonografi özellikleri	Tahmini malignite riski (%)	İİAB için sınır değer (en büyük boyut)
Yüksek şüphe	Solid hipoeoik nodül veya parsiyel kistik bir nodülün solid hipoeoik komponenti ile birlikte şunlardan bir veya birkaçı: Düzensiz sınırlar (mikrolobüle, infiltratif), mikrokalsifikasyonlar, boy enden daha uzun şekil, kenar kalsifikasyonları ile birlikte küçük ekstrasif yumuşak doku bileşeni, ekstratiroidal uzanım bulgusu	70-90	>1 cm İİAB öner
Orta derece şüphe	Mikrokalsifikasyonsuz düzenli sınırları olan hipoeoik solid nodül, boy enden daha uzun şekil, ekstratiroidal uzanım bulgusu	10-20	>1 cm İİAB öner
Düşük şüphe	Mikrokalsifikasyon, düzensiz sınır, boy enden daha uzun şekil ve ekstratiroidal uzanım bulgusu olmaksızın izoeoik ve hipoeoik solid nodül veya ekzantrik solid alanlara sahip parsiyel kistik nodül	5-10	>1,5 cm İİAB öner
Çok düşük şüphe	Düşük, orta veya yüksek şüphe örneklerinde tarif edilen sonografik özelliklere sahip olmayan süngerimsi veya parsiyel kistik nodüller	<3	>2 cm İİAB düşün, İİAB yapmaksızın takip de mümkün
Benign	Pür kistik nodül (solid komponent olmadan)	<1	İİAB önerilmez

Tablo 2.8 US Bulguları ve Malignite Riski Tahminleri

2.9 Tiroid Sitopatolojisi Raporlamasında Bethesda Sistemi

Tiroid Sitopatolojisi Raporlamasında Bethesda Sistemi (TSRBS) adı verilen sistem, tiroid ince iğne aspirasyonu (TİİA) örneklerinin raporlanması için düzenli ve aşamalı bir raporlama sistemini belirlemiştir. TSRBS kullanılarak, sitopatolog, tiroid İİA yorumlarını başvuran hekime kısa, açık ve klinik olarak faydalı terimlerle iletebilir[3, 103].

İlk olarak, 1996 yılında Papanicolaou Derneği, tiroid nodüllerinin ince iğne aspirasyonu için yönergeler yayınlamıştır. 2000'lerin başında Birleşik Krallık ve İtalya, ülkelerinde tiroid sitopatolojisi için kategori tabanlı raporlama sistemlerini benimsemişlerdir. Ancak, aynı yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde tiroid sonuçlarının raporlanması için bir standart yoktur. Bazı laboratuvarlar sonuçları raporlamak için sınırlı sayıda kategori kullanmış, diğer laboratuvarlar ise tanımlayıcı terimler kullanmışlardır. Bu değişkenliğin veri paylaşımını engelleyen ve karışıklık yaratan bir durum olması üzerine 2007 yılında Bethesda şehrinde Tiroid Sitopatolojisi Konferansı toplanmış ve sonucunda ilk raporlama sistemi yayınlanmıştır. 2017 yılında arada geçen on yıldaki bilimsel gelişmeler ışığında artan bilgilerle raporlama sisteminin ikinci oluşturulmuş ve son olarak 2023 yılında, Dünya Sağlık Örgütü'nün yenilediği ve beşinci baskısını yaptığı Endokrin Tümörler Kılavuzu ile moleküler patoloji alanındaki gelişmelerle beraber Bethesda raporlama sisteminin üçüncü baskısı oluşturulmuştur.

TSRBS'nin klinik uygulamada geniş kabul görmesinden bu yana, tanı kategorilerinin iyileştirilmesi, önerilen yönetim stratejilerinin (moleküler testler, tekrar İİA ve cerrahi) ve bunların kanser risklerine ilişkin sürekli gelişmeler yaşanmıştır. Preoperatif İİA ve sitolojik analizin amacı, zarar vermeyecek olan tiroid nodüllerinin yönetimini ve aynı zamanda tiroid kanserini etkili bir şekilde tedavi etmeyi hedefleyen cerrahi yönetimi sağlamaktır. Veriler, belirli tiroid kanserlerinde daha az invaziv yönetim stratejilerinin benzer etkinliğini desteklemektedir. Aslında, malign olduğu belirlenen nodüller arasında, TSRBS sınıflandırması tümörün agresifliğini de öngörebilir. Bu bilinçle, klinisyenler cerrahi lobektomiye giderek daha fazla yönelmekte, ablasyon amaçlı radyoaktif iyotun rutin kullanımını sınırlamakta ve küçük tiroid maligniteleri için non-operatif

izlem yaklaşımlarını dahi göz önünde bulundurmaktadır. Yeni TSRBS üçüncü baskısı, her bir kategori için bu seçeneklere yer verirken, sitolojinin tiroid nodülü yönetimini tek başına belirlememesi gerektiğini kabul etmektedir. Etkilenen her hastanın bütünsel çok değişkenli değerlendirmesi yapılmalı ve en uygun ve bireyselleştirilmiş tedavi kararları alınmalıdır[1, 104-109].

Klinisyen ile iletişimin açıklığı için, her tiroid İİA raporu genel bir tanı kategorisiyle başlamalıdır. TSRBS tanı kategorileri tabloda gösterilmiştir (**Tablo 2.9.1**).

1.Tanısız olmayan
Sadece kist sıvısı
Görsel olarak aselüler spesmen
Diğer
2.Benign
Foliküler nodüler hastalık ile uyumlu
Klinik uygunsa kronik lenfositik (Hashimoto) tiroiditi ile uyumlu
Granülatöz (subakut) tiroidit ile uyumlu
3.Önemi Belirsiz Atipi
Nükleer atipi veya diğer varsa belirt
4.Foliküler Tümör
Onkositik (Hürtle hücreli) ise belirt
5.Malignite Şüpheli
Papiller tiroid karsinomu şüpheli
Medüller tiroid karsinomu şüpheli
Metastatik karsinom şüpheli
Lenfoma şüpheli
Diğer
6.Malign
Papiller tiroid karsinomu
Yüksek dereceli foliküler hücre kökenli non- anaplastik tiroid karsinomu
Medüller tiroid karsinomu
Andiferansiye (Anaplastik) karsinom
Yassı epitel hücreli karsinom
Mikst özelliklere sahip karsinom
Metastatik tümör
Non-hodgkin lenfoma
Diğer

Tablo 2.9.1 Tiroid Sitopatolojisi Raporlamasında Bethesda Sistemi:Tanı Grupları

Her kategori, "Benign" kategorisi için genel olarak %1-2 arasında değişen kanser riskini, "Malign" kategorisi için ise neredeyse %100'e ulaşan bir riski ima etmektedir. Bu risk ilişkileri doğrultusunda, her bir kategori, kanıta dayalı klinik yönetim kılavuzlarıyla ilişkilendirilmiştir (**Tablo 2.9.2** Cibas'dan [3]).

Tanı kategorisi	Malignite riski Ortalama % (Aralık)	Olgu yönetimi
Tanısal olmayan	13 (5–20)	US eşliğinde İİA tekrarı
Benign	4 (2–7)	Klinik ve US takibi
Önemi Belirlenemeyen Atipi (ÖBA)	22 (13–30)	İİA tekrarı, moleküler test, tanısal lobektomi veya süveyans
Foliküler Tümör	30 (23–34)	Moleküler test, tanısal lobektomi
Malignite şüpheli	74 (67–83)	Moleküler test, lobektomi veya tama yakın tiroidektomi
Malign	97 (97–100)	Lobektomi veya tama yakın tiroidektomi

Tablo 2.9.2 Tiroid Sitopatolojisi Raporlamasında Bethesda Sistemi: Önerilen klinik yönetim ile cerrahi olarak çıkarılan nodüllerin takibi sonucunda beklenen malignite riski ve bunlara dayalı tahmin edilen aralıklar

Malignite riskini tahmin etmek için kullanılan geleneksel yöntemin (histolojik takip ile hesaplanan; yani kanseri olan hastaların toplam cerrahi ile takip edilen hastaların sayısına bölünmesi) özellikle Nondiagnostik, Benign ve Önemi Belirsiz Atipi kategorileri için malignite riskini abarttığı düşünülmektedir. Bu kategorilerde, eksizyon yapılan nodül tün nodüllerin göreceli olarak küçük bir yüzdesi olduğu için seçim yanlılığı bulunmaktadır.

Öte yandan, cerrahi takip edilmeyen nodüllerin iyi huylu olduğu varsayımıyla İİA örneklerinin toplam sayısını (cerrahi takip edilenlerle birlikte) payda olarak kullanarak hesaplandığında, malignite riski kesinlikle düşük tahmin edilmektedir. Gerçek malignite riski, yalnızca sitolojik olarak belirlenen riski dikkate alan bu hesaplamalarla elde edilen değerlerin ortasın olması beklenir, ancak optimal risk belirleme bireyselleştirilmeli ve mümkün olan en fazla tahmin edici değişkeni içermelidir [3].

2.9.1 Tanısal Olmayan

Tiroid ince iğne aspirasyonunun yeterliliği, hücresel ve koloidal bileşenlerin miktarı ve kalitesine bağlıdır. Bu, aspirasyon tekniğinin yanı sıra lezyonun doğasına (örneğin, solid veya kistik) da bağlıdır. Yüksek kaliteli örnekler elde etmek için ustaca toplama teknikleri yanı sıra doğru preparat hazırlığı, işleme ve boyama gereklidir. Genel olarak, tiroid ince iğne aspirasyonunun yeterliliği, hücresel ve koloidal bileşenlerin hem miktarı hem de kalitesiyle tanımlanır.

Birçok patolog ve klinisyen tarafından "tanısal olmayan" (ND) ve "yetersiz" terimleri eşanlamlı olarak kullanılmıştır. Bazıları ise bu terimlerin farklı anlamlar ifade ettiğini yorumlamaktadır. Tiroid Sitopatolojisi Raporlamasında Bethesda Sistemi (TSRBS) üçüncü baskısı, bu terimler arasındaki ayrımı vurgulamaktadır. Yetersiz bir örneğin her zaman ND olduğu, ancak bazı teknik olarak tatmin edici/yeterli örneklerin de "tanısal olmayan" olarak kabul edilebileceği ifade edilmektedir. Yani, belirli bir durumu kesin olarak temsil etmeyen spesifik olmayan özelliklere sahip olabilirler. Güncellenen sistemde, "tanısal olmayan" tek tanısal açıklayıcı terimdir ve genel yeterlilik hakkındaki ifadeler ayrı olarak raporlanır.[105, 110, 111]

Bir tiroid İİA örneği, en az altı grup iyi görülebilen (yani iyi boyanmış, iyi korunmuş, bozulmamış ve örtülmemiş) foliküler epitelyal hücre içermesi durumunda değerlendirme için yeterli kabul edilir. Her bir grupta en az on hücre bulunan bu altı grup foliküler hücre, bir preparat üzerinde veya birkaç preparat arasında dağılmış olabilir. Bu kriterler, geleneksel smear ve sıvı bazlı örnekler de dahil olmak üzere tüm sitolojik preparasyonlara uygulanır. Sıvı bazlı preparasyonlar genellikle daha çok ayrılmış tek foliküler hücreler veya daha küçük gruplar içerir.

Bu gereklilik açısından istisna olan durumlar ise şunlardır:

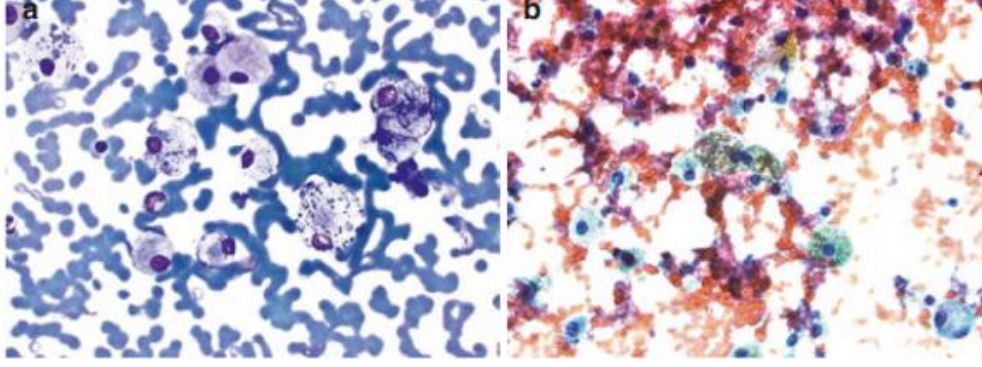
-Sitoplazmik veya nükleer atipisi önemli ölçüde olan herhangi bir örneğin ND olarak kabul edilmemesi gerekmekte ve uygun TSRBS tanı kategorisi (yani TSRBS kategorileri III-VI) rapor edilmelidir. Foliküler hücrelerin minimum sayısı gerekmemektedir.

-Yangılı solid nodüllerden alınan örnekler. Lenfositik (Hashimoto) tiroidit, granümatöz tiroidit veya tiroid apsesi olan hastalarda nodüller yalnızca iltihap hücreleri içerebilir ve foliküler hücrelerin minimum sayısı gerekmemektedir. Bu örnekler Benign (TSRBS kategori II) olarak rapor edilir.

-Kolloid nodüller. Bol miktarda ve kolaylıkla tanınabilir kolloid içeren örnekler, değerlendirme için uygun olarak Benign (TSRBS kategori II) kabul edilir. Eğer kolloid baskınsa, foliküler hücrelerin minimum sayısı gerekmemektedir.

Şu durumlar ise genel olarak "tanısal olmayan" (ND) olarak raporlanmalıdır:

1. Altı veya daha az grupta, iyi korunmuş, iyi boyanmış foliküler hücre kümeleri, her birinde ondan az hücre bulunması.
2. Kötü hazırlanmış, iyi boyanmamış veya önemli ölçüde örtülmüş veya bozulmuş foliküler hücreler.
3. Kist sıvısı (histiyositlerle veya histiyositler olmadan) ve altı grup onar adet iyi huylu foliküler hücrenin bulunmaması (**Şekil 2.9.1.1** Cibas'tan [3]).
4. Hücresel materyal bulunmaması.



Şekil 2.9.1.1 Nondiagnostik yayma, sadece kist sıvısı

Kistik dejenerasyon gösteren tiroid lezyonları, hiperplastik nodüllerde sık görülür ve sadece histiyositler ve hemosiderin varlığıyla anlaşılır. Histiyositlerin bol miktarda, ince boşluklu sitoplazması, düzenli oval nükleusları vardır ve sitoplazmada hücre dejenerasyon ürünleri bulunabilir (a: smear, Diff-Quik boyama; b: smear, Papanicolaou boyama).

5. Yalnızca kan.

6. Yalnızca ultrason jeli çökeltisi.

7. Hedeflenen lezyondan hücrelerin toplanmaması (örneğin, sadece iskelet kası, solunum hücreleri veya kıkırdak içermesi).

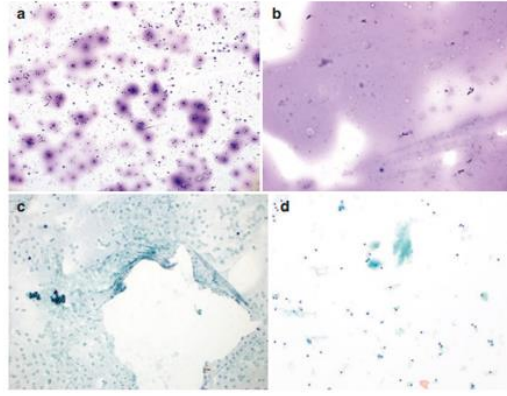
Uygun ve yeterli örnekleme, tiroid lezyonlarının yanlış negatif raporlarını en aza indirir. Uygunluk kriterleri konusundaki devam eden tartışmalara rağmen, TSRBS kriterleri düşük bir yanlış negatif oranıyla on yıldan fazla bir süredir başarıyla kullanılmaktadır[112-115].

Çoğu ND nodülünün iyi huylu olduğu göz önüne alındığında bazı araştırmacılar ND yorumlarını azaltmak için gereken foliküler hücre sayısını düşürmeyi önermiş ve tekrar İİA yapmanın gerekliliğini sorgulamıştır. Foliküler hücre sayısının ve bunların atipik foliküler hücrelerin sayımdan çıkarıldığı durumlarda benign tanısının spesifikliğini arttırdığını, ancak duyarlılığı önemli ölçüde etkilemediğini bildiren sadece birkaç çalışma bulunmaktadır[116]. Sıvı bazlı tiroid örneklerinde yapılan bir çalışma, foliküler hücre sayısı kriterinin düşürülmesinin de, atipik

özelliklerin dışlandığı durumlarda test performansını etkilemediği görülmüştür[117]. Bu veriler, daha az sayıda foliküler hücre veya hücre grupları gerekliliğinin ND yorumlarını önemli ölçüde azaltacağını ve yanlış negatif oranını önemli ölçüde etkilemeyeceğini öngörmektedir.

Uygunluk değerlendirmeleri, tiroid foliküler hücrelerinin miktarına dayanır ve makrofajlar, lenfositler ve diğer malign olmayan hücresel bileşenleri dikkate alınmaz[118, 119]. İİA ile foliküler hücrelerin elde edilebilme yeteneği, kısmen lezyonun doğasına bağlıdır. Bir tanının konulabilmesi için gereken foliküler hücre sayısı, aspirasyon yapılan lezyona bağlıdır çünkü bazı lezyonlar doğası gereği fazlaca foliküler hücre üretmez.

Tiroid kanserleri çoğunlukla solid nodüllerdir. Solid nodüller ve kısmen kistik nodüllerde nükleer atipi görüldüyse yayma her zaman yeterli kabul edilmeli ve anormal olarak rapor edilmelidir. Tanıya ek olarak düşük hücre yoğunluğu gibi herhangi bir sınırlayıcı faktörü tanımlayan bir yorum ile raporlanmalıdır[120]. Foliküler hücreler, lenfositik tiroidit veya granülomatoz tiroidit gibi inflamatuvar lezyonların aspiratlarında her zaman bulunmaz. Bu nedenle, inflamasyonun ağırlıklı olduğu durumlarda foliküler hücre sayısı için minimum bir gereklilik yoktur. Zengin kolloid varlığı (**Şekil 2.9.1.2** Choi'den [121]), foliküler hücrelerin az olduğunda bile benign durumu güvenilir bir şekilde gösterir[121]. Papiller tiroid karsinomu tanısı için yeterli olan bir grup foliküler hücre, hücresellik sınırlı olsa bile ND olarak kabul edilmemelidir[122].



Şekil 2.9.1.2 Benign, kolloidden zengin yaymalar

Kalın veya ince kolloidin bol miktarda bulunması, kolloid nodülünü gösterir ve "nondiagnostik" olarak değerlendirilmez. İnce kolloid genellikle keskin sınırlar gösterir, hücrelerin etrafında yoğunlaşma görülür (a, b), çatlaklar ve kıvrımlar oluşabilir (c). Sıvı bazlı yaymalarda kolloid genellikle pıhtılaşmış halde bulunur (d) (a, b: smear, Diff-Quik boyama; c: smear, Papanicolaou boyama; d: ThinPrep, Papanicolaou boyama).

Kist sıvısı sadece makrofajlar taşıyabilir ancak bu lezyon basit ve 3 cm'den küçükse malignite riski düşüktür[123]. Bununla birlikte, sitopatolog her zaman klinik veya ultrasonografik bilgiye sahip değildir bu durumda histiyositlerden oluşan bir örneğin içinde kistik bir papiller tiroid karsinomunu dışlamak mümkün değildir. Yalnızca kist sıvısına sahip genç hastalarda, özellikle papiller karsinomun, hafifçe daha yüksek bir malignite riski olduğu gösterilmiştir[124]. Bu vakalar "Yetersiz" olarak rapor edilir ve alt kategorisi "Sadece kist sıvısı" olarak belirtilir [125].

Bazı durumlarda trakea (silli silindirik solunum yolu epitel hücreleri) veya sternokleidomastoid kası gibi bitişik anatomik bölgeler aspire edilebilir ve yalnızca tiroid dışı dokular yaymada izlenir ve ND olarak rapor edilir. Hücre komponentini bulanıklaştırmaması için ultrason jeli, iğne yerleştirilmeden önce cilt yüzeyinden silinmelidir.

2.9.2 Benign

Tiroid ince iğne aspirasyonu, benign tiroid nodüllerini güvenilir bir şekilde tespit edebilme yeteneği sayesinde klinik değerinin büyük bir kısmını elde eder, böylece nodüler tiroid hastalığı olan birçok hastanın gereksiz cerrahiden kaçınmasını sağlar. Çünkü çoğu tiroid nodülü benigndir, bu nedenle benign sonuç İİA yorumlarının en yaygın olanıdır (tüm vakaların yaklaşık %60-70'i)[126, 127].

Benign tiroid sitopatolojisi sonuçlarını raporlamak için, "Benign" gibi terimlerin kullanılması, "Malignite negatif" veya "Non-neoplastik" gibi diğer terimlere tercih edilir. Benign sitopatoloji, malignite riski çok düşük olan bir durumdur (%4'ten az ve papiller mikrokarsinomlar hariç tutulursa %1,5'e yakın) ve genellikle periyodik klinik ve radyolojik incelemelerle takip edilir. Benign sonuçlar, foliküler nodüler hastalık, tiroidit veya diğer daha az yaygın durumlar olarak daha spesifik alt kategorilere ayrılabilir. Nodüler guatr, İİA ile en sık örnekleme yapılan lezyon olup, kronik lenfositik veya Hashimoto tiroiditi en sık karşılaşılan tiroidit türüdür[1, 105, 112, 128, 129].

2.9.2.1 Foliküler Nodüler Hastalık

MNG, tek veya çoklu nodüllerle büyümüş bir tiroid bezini ifade eden klinik bir terimdir. MNG, patolojik tanı için önerilmeyen bir terminolojidir, çünkü hiperplazi, tiroidit ve neoplazm gibi çeşitli lezyonlar klinik olarak büyümüş nodüler tiroid bezi oluşturabilir. "Foliküler nodüler hastalık" (FNH) terimi, 2022 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tiroid tümörlerinin sınıflandırmasında daha önce koloidal nodül, hiperplastik nodül, adenomatöz nodül veya benign foliküler nodül olarak adlandırılan değişiklik spektrumunu ifade etmek için önerilmiştir. Bu nodüllerin bazılarının klonal olabileceğini veya olmayabileceğini gösteren birkaç çalışma bulunmaktadır; bu nedenle, hiperplastik nodüllerin ve gerçek adenomların karışımını temsil edebilirler.

FNH, tiroid sitopatolojisinde sık karşılaşılan bir durumdur ve sitolojik olarak benzer özelliklere sahip olan bir grup benign lezyonu kapsar. Bu lezyonlar histolojik olarak nodüler hiperplazi, hiperplastik (adenomatoid) nodüller, kolloid nodüller, Graves hastalığındaki nodüller ve büyük oranda makro-normofoliküler mimariden oluşan

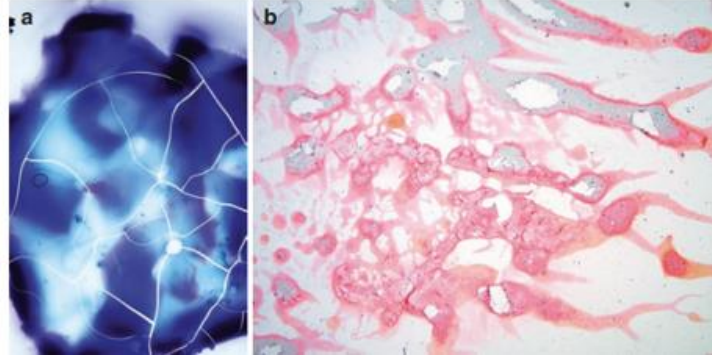
nadir bir foliküler adenom alt grubunu içerir. Bu farklı histolojik antiteler arasındaki ayrım İİA ile mümkün olmayabilir, ancak bu önemsizdir çünkü hepsi benigndir ve benzer, koruyucu bir şekilde yönetilebilir. Cerrahi patolojide, histolojik incelemede foliküler adenom ve hiperplastik nodül arasındaki ayrımın mümkün olmadığı benign hücreli nodüller için "benign foliküler nodül" adı önerilmiştir; ancak, FNH için önerilen alternatif terminoloji, bu lezyonları hiperplastik veya adenomlar olarak tanımlamaktan kaçınır[128].

Sitolojik olarak, FNH, benign görünen foliküler hücreler, değişken miktarda kolloid, onkositik hücreler ve makrofajlar ile karakterizedir.

"Benign" tanısının bir alt sınıflandırması olarak, "foliküler nodüler hastalık" terimi, değerlendirme için uygun olan ve değişen oranlarda benign görümlü foliküler hücreler ve kolloid içeren sitolojik bir örnek için kullanılır. FNH terimi, sitoloji raporlamasında daha genel bir "benign" tanının bir alt sınıflandırması olarak kullanılabilir. Sitomorfolojik bulgulara ve ilişkili klinik sunuma bağlı olarak, kolloid nodül veya Graves hastalığı gibi daha ileri bir sınıflandırma da kullanılabilir.

Foliküler nodüler hastalık tanı kriterleri şu şekildedir:

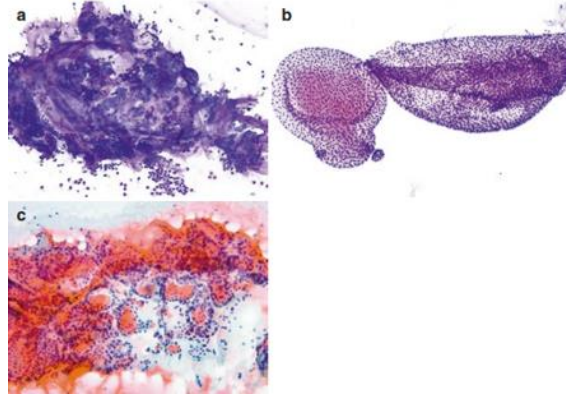
Foliküler hücreler, genellikle seyrek-orta derecede hücre yoğunluğuyla birlikte bulunur. Kolloid genellikle orta-bol miktarda bulunur. Kolloid, büyük, renkli ve parlak bir yapıya ve bronz, altın renginde bir görünüme sahiptir (bal veya vernik gibi). Romanovski tipi boyalarla koyu mavi-mor-pembe renkte ve Papanicolaou boyası ile yeşil veya turuncu-pembe renkte görülür (**Şekil 2.9.2.1.1** Cibas'tan [3]). Dokuya bağlı olarak ince veya kalın olabilir.



Şekil 2.9.2.1.1 Foliküler nodüler hastalık yayması: kalın kolloid

(a) Kolloid, «çatlamış cam" görünümü sergiler (yayma, Diff-Quik boyası). (b) Kolloid, alkol fikse Papanicolaou boyalı preparatlarda turuncu-pembe ve gri-yeşil renklidir ve bu örnekte cam slayt yüzeyinin büyük bir bölümünü kaplar (yayma, Papanicolaou boyası).

İnce, sulu kolloid sıklıkla "ince zar " kaplama-film oluşturur ve kıvrımlarla birlikte "tavuk teli" veya mozaik bir görünüm kazandırır. Zaman zaman boşluklar oluşturabilir. Kalın (yoğun, "sert") kolloid hyalin bir niteliğe sahiptir ve çatlaklar gösterebilir. Foliküler hücreler genellikle tek katlı tabakalar halinde düzenlenir ve tabakalar içinde eşit aralıklıdır ("bal peteği gibi"). Ara sıra, foliküler hücreler tam, 3 boyutlu, değişen boyutlarda küreler/topaklar, sferüller ve/veya mikro doku parçacıkları şeklinde düzenlenmiş olabilir (Şekil 2.9.2.1.2 Cibas'tan [3]). Onkositler, tabakalar halinde ve/veya izole hücreler halinde bulunabilir ve bazen bir örnekte baskın olabilir. Mikrofoliküller mevcut olabilir, ancak foliküler hücre popülasyonunun bir azınlığını oluşturur. Foliküler hücrelerin az-orta miktarda ince sitoplazması vardır. Yeşil-siyah sitoplazmik granüller görülebilir, bunlar lipofuscin veya hemosiderin pigmentini temsil eder.



Şekil 2.9.2.1.2 Foliküler nodüler hastalık yayma örnekleri

(a, b) Değişen boyutlarda üç boyutlu küreler/filamentler, hücre tabakaları ile karışıktr. Bu kürelerin içinde, nispeten düzenli bir nükleer düzenleme gösteren polaritesini koruyan hücreler vardır (a: yayma, Diff-Quik boyası; b: ThinPrep, Papanicolaou boyası). (c) Küçük doku parçacıkları tabakalar, küreler ve kolloid ile karışmıştır. Küre yapısı folikül oluşumunu gösterir, ancak bunlar mikrofolikül değildir çünkü polaritelerini koruyorlardır ve nükleer üst üste binme /kalabalıklaşma yoktur (yayma, Papanicolaou boyası).

Foliküler hücre çekirdekleri yuvarlak-oval, yaklaşık olarak bir kırmızı kan hücresi veya lenfosit kadardır (7-10 µm çapında) ve granüler-ince kromatin taşır. Minimal nükleer üst üste binme ve sıkışma olabilir. Bazı durumlarda anizonükleozis fark edilebilir, ancak belirgin nükleer berraklaşma/nükleer membran düzensizliği yoktur. Nükleer üst üste binme ve atipi göstermeyen foliküler hücre tabakalarından oluşan küçük boyutlu foliküller mevcut olabilir. Fibrin içine sıkışmış foliküler hücreler, sanal olarak nükleer üst üste binme, sıkışma gösterebilir ve çıplak nükleuslar lenfositlerle karıştırılabilir. Foliküler hücreler, bol miktarda kolloid ile ilişkili olduğunda küçülmüş, ipliksi ve dejenere görünebilir. Hemosiderin yüklü makrofajlar sık olarak bulunur. Özellikle kistik lezyonlarda reperatif değişiklikler, ince granüler kromatin ve skuamoid-ipliksi bir görünüm izlenebilir.

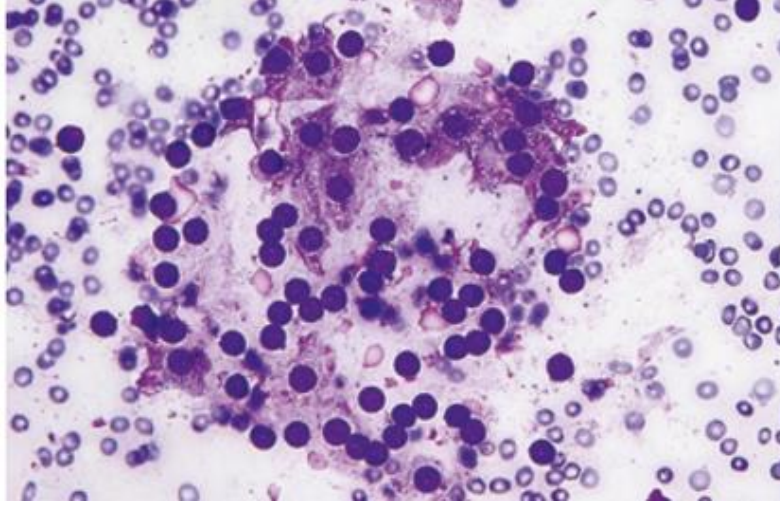
"Siyah tiroid" kronik olarak akne gibi durumlar için tetrasiklin ailesinden (örneğin, minosiklin) antibiyotik tedavisi alan hastalarda tiroid foliküler hücrelerinde görülen bir benign pigmentasyondur. Foliküler hücreler yoğun koyu kahverengi sitoplazmik pigment içerir. Hemosiderinden daha koyu renklidir ve büyük olasılıkla bir tür melanini temsil eder, çünkü Fontana-Masson boyası ile boyanır.[130, 131]

Amiloid guatr, amiloid birikimi nedeniyle klinik olarak belirginleşen tiroid büyümesi olarak tanımlanan nadir bir patolojik durumdur. Primer ve sekonder amiloidoz ile ilişkilidir ve tiroid bezinin yaygın/bilateral tutulumuna neden olur. Birçok hasta, ses kısıklığı, yutma güçlüğü ve nefes darlığı gibi basınç belirtileriyle başvurur. İİA, kolloid benzeri ancak içerisinde yerleşik fibroblastların bulunması nedeniyle tanınabilir olan bol miktarda mor, pembe/turuncu veya yeşil amorf materyal ortaya çıkarır. Fokal amiloid birikimi ayrıca medüller tiroid karsinomunda da görülür[132].

2.9.2.2 Graves Hastalığı

Graves hastalığı (GH), otoimmün bir hiperplastik tiroid bozukluğudur ve genellikle hipertiroidizm nedeniyle klinik olarak tanı konulan orta yaşlı kadınlarda sık görülür. Çoğu hastada tiroid bezinin nodüler değil, yaygın bir şekilde büyümesi görülür ve tanı için İİA gerekmez. Bununla birlikte, bazen büyük ve radyografik olarak soğuk nodüller gelişebilir ve eşlik eden bir malignite şüphesini uyandırarak İİA yapılmasını gerektirebilir. GH'nin sitolojik özellikleri spesifik olmayıp, kesin tanı için klinik korelasyon gereklidir. Aspiratlar genellikle hücreden zengin olup, Graves dışı FNH ile benzer özellikler gösterir. Bol miktarda kolloid ve değişken sayıda foliküler hücre içerir. Arka planda bazen lenfositler ve onkositler görülebilir.

Foliküler hücreler, tabakalar-gevşek gruplar halinde düzenlenmiştir ve bol miktarda köpüksü sitoplazma içerir. Nükleuslar genellikle büyümüş, veziküler yapıda ve belirgin nükleol gösterir. Az sayıda mikrofolikül izlenebilir (**Şekil 2.9.2.2** Cibas'tan [3]).



Şekil 2.9.2.2 Graves hastalığı yayması

Tek katmanlı levhalar halindeki hücreler bol miktarda sitoplazmaya sahiptir. Alev hücreleri, kırmızıdan pembeye uzanan marjinal yerleşimli sitoplazmik vakuollerle karakterizedir (yayma, Diff-Quik boyası).

Ayırt edici "alev hücreleri" belirgin olabilir ve kenarları kırmızıdan pembeye kadar uzanan bir yapıya sahip olan marjinal sitoplazmik boşluklar gösterir (Romanovski tipi boyalarla en iyi şekilde gösterilir.). Ancak, alev hücreleri GH için özgül değildir ve diğer non-neoplastik veya neoplastik durumlarda görülebilir. Nadiren, foliküler hücrelerde fokal kromatin boşlukları ve intranükleer yarıklar gözlemlenebilir. Bu değişiklikler yaygın değildir ve papiller karsinomun diğer tanısız nükleer özellikleri genellikle yoktur. Nadiren, tedavi edilmiş GH belirgin mikrofoliküler yapı, nükleer üst üste binmeler, kalabalıklaşma ve anizonükleozis gösterebilir. Bu değişiklikleri malign olarak aşırı yorumlamamak önemlidir ve önceki radyoaktif iyot tedavisi hakkında bilgi alınmalıdır. GH'de lenfositler belirgin değildir, ancak bazı durumlarda önemli sayıda bulunabilir ve lenfositik tiroiditi taklit edebilir[133-138].

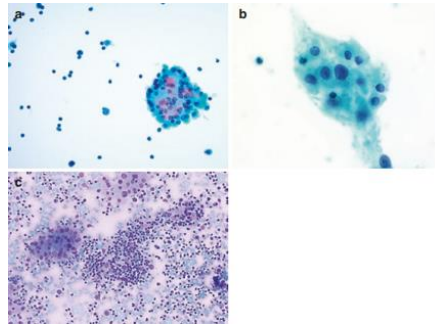
2.9.2.3 Lenfositik Tiroidit

Lenfositik tiroidit, kronik lenfositik (Hashimoto) tiroidit, subakut lenfositik tiroidit (postpartum ve sessiz tiroidit) ve fokal lenfositik (sessiz) tiroidit gibi çeşitli durumları içeren genel bir terimdir.

Kronik lenfositik tiroidit (KLT), Hashimoto tiroiditiyle eşanlamlıdır ve bu durumlar arasında en yaygın olanıdır. Genellikle orta yaşlı kadınları etkiler, ancak her yaşta her iki cinsiyeti de etkileyebilir. Hastalar yaygın tiroid büyümesi geliştirirler, ancak tiroid lenfoması şüphesini uyandıran nodülerite veya artan tiroid hacmi izlenirse İİA için aday olurlar. Dolaşımda antitiroglobulin ve antitiroid peroksidaz (antimikrozomal) antikorlarıyla ilişkilidir. Histolojik olarak, KLT, lenfoplazmatik infiltratlar, lenfoid foliküller, onkositik metaplazi ve değişken fibrozis-atrofi ile tiroid bezini yaygın infiltre eder. Lenfositik tiroiditi sitoloji ile alt türlerine ayırmak, klinik ve serolojik uyum gerektirir[139].

Lenfositik tiroidit için tanı kriterleri ise şunlardır:

Örnekler genellikle hiperselülerdir ancak ileri fibrozis veya kanla seyrelme hücre yoğunluğunu azaltabilir. Lenfositik tiroiditte hücresel yeterlilik için minimum foliküler veya onkositik hücre sayısı gerekmemektedir. Onkositik hücreler tek boyutlu tabakalar halinde veya izole hücreler olarak düzenlenmiştir. Bunlar bol granüler sitoplazmaya, büyük çekirdeklere ve belirgin nükleollere sahiptir (Şekil 2.9.2.3 Cibas'tan [3]).



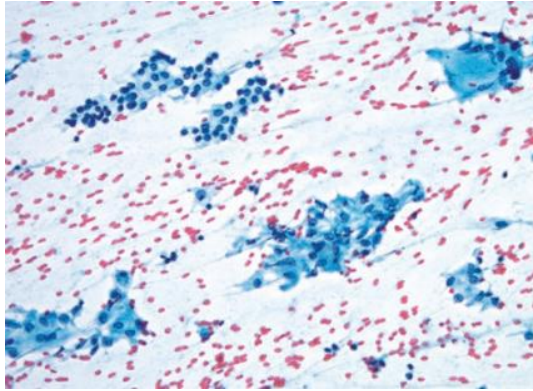
Şekil 2.9.2.3 Lenfositik tiroidit yayması

(a) Lenfositler izole hücreler olarak dağılmıştır ve onkositik hücre kümesinin içine infiltre halde izlenebilirler (ThinPrep, Papanicolaou boyası). (b) Onkositler bol miktarda granüler sitoplazmaya sahiptir ve belirgin nükleoller içerir (SurePath, Papanicolaou boyası). (c) Germinal merkez parçaları bulunabilir (polimorfik lenfositler ve daha büyük dendritik hücrelerden oluşan heterojen bir karışım) (yayma, Diff-Quik boyası).

Onkositlerde belirgin anizokaryozis görülebilir. Nükleer berraklaşma ve oluklar gibi hafif nükleer atipi görülebilir. Lenfosit popülasyonu polimorfiktir ve küçük olgun lenfositler, daha büyük reaktif lenfoid hücreler ile ara sıra plazma hücrelerini içerir. Lenfoid hücreler arka planda veya epitelyal hücre gruplarında inflamatuvar infiltrasyon şeklinde görülebilir. Lenfoid foliküller ve lenfohistiyositik agregatlar görülebilir. Herhangi bir aspiratta onkositik hücreler veya lenfositler baskın olabilir, bu da sırasıyla onkositik bir neoplazm veya lenfoproliferatif hastalık olasılığını düşündürür.

2.9.2.4 Granülatöz Tiroidit

Granülatöz (de Quervain) tiroidit, genellikle klinik olarak teşhis edilen ve viral enfeksiyonlar, özellikle grip, adenovirüs ve coxsackievirüs gibi virüsler tarafından tetiklendiği düşünülen tiroidin kendiliğinden sınırlı bir inflamatuvar durumudur. İİA genellikle sadece eşlik eden bir malignite olasılığı yaratan nodülerite durumunda yapılıır. Granülomlar olmadığında, sitolojik bulgular spesifik olmayabilir. Biyopsi işlemi oldukça ağırlı olabilir ve yeterli örnekleme yapmayı engelleyebilir (**Şekil 2.9.2.4** Cibas'tan [3]).



Şekil 2.9.2.4 Granülatöz tiroidit yayması

Gevşek granülomlar, birleşmiş halde multinükleer dev hücre (sağ üst köşe), karışık inflamatuvar hücreler ve benign tiroid foliküler hücreleri (sol üst köşe) bulunur (yayma, Papanicolaou boyası).

2.9.2.5 Akut Supüratif Tiroidit

Akut supüratif tiroidit (AST), tiroidin nadir görülen ancak potansiyel olarak ölümcül bir enfeksiyon durumudur. Sıklıkla bağışıklık sistemi zayıflamış hastalarda veya piriform sinüs fistülü olan çocuklarda görülür. Diğer nedenler arasında yaygın sepsis, travma veya İİA bulunur. Bakteriyel enfeksiyonlar en yaygın olanıdır, ancak mantar enfeksiyonları en yüksek mortaliteyle ilişkilidir. Hastalar boyun ağrısı ve ateşle başvururlar. Klinik şüphe durumunda tanıya faydası kısıtlı olduğundan ve durumu kötüleştirebileceğinden İİA tercih edilmez.

2.9.2.6 Riedel Tiroiditi/Hastalığı

Bu, tiroiditlerin en nadir görülen şeklidir. Tiroid bezinin ve çevre dokuların progresif fibrozisine yol açar. Riedel tiroiditinin (RT), tiroidde sistemik IgG4 ilişkili hastalığın bir belirtisi olduğuna inanılmaktadır ve hastaların üçte biri diğer organlarda fibrozis bozuklukları geliştirir. Sert, solid bir tiroid kitlesi olduğundan, klinik olarak anaplastik tiroid karsinomu ve lenfoma ile benzerlik gösterebilir[140].

Riedel tiroiditi sitomorfolojik özellikleri şöyledir:

Preparatlar hücreden fakirdir. Kollajen lifleri ve iğsi hücreler bulunabilir. Nadir durumlarda kronik inflamatuvar hücreler görülür. Kolloid ve foliküler hücreler bulunmaz.

Sitolojik olarak benign tiroid nodüllerinde kanser riskinin istatistiksel değerlendirmesi zordur çünkü sitolojik olarak benign olan nodüllerin sadece küçük bir kısmı (yaklaşık %10) cerrahiye yönlendirilir. Güvenilir bir yanlış negatif oranı sadece tüm hastaların (altın standart) İİA sonucuna bakılmaksızın cerrahiye alındığı durumlarda hesaplanabilir; ancak bu pratik veya uygulanabilir değildir. Yayımlanan çoğu çalışma, benign İİA tanısının çok düşük bir yanlış negatif oranı ile ilişkili olduğunu göstermiş olup, tahmini oran %2-3'tür.

Tiroid nodüllerinin yönetimi için 2015 Amerikan Tiroid Derneği (ATA) kılavuzları, benign sitoloji için ileri tanısal çalışmalara veya tedaviye gerek olmadığını kesin bir şekilde önermektedir. Yayımlanan literatür ve ATA yönetim kılavuzlarından açıkça anlaşıldığı üzere, tekrar İİA ve/veya cerrahi sadece belirli bir alt kümesi için düşünülmektedir. Bu alt küme, büyük, semptomatik, endişe verici klinik-ultrasonografik özelliklere sahip tiroid nodüllerini içerir. Bunlar arasında en az 2 mm'lik bir artış veya hacimde %50'den fazla değişiklik ile en az iki boyutta %20'lik bir artışla belirgin ultrasonografik nodül büyümesi, düzensiz sınırlar, mikrokalsifikasyon, intranodüler hipervaskülarite ve solid alanlarda hipoekojenite gibi US anormalliklerinin gelişmesi bulunabilir. Benign tiroid sitolojisi ile ilişkili çok düşük malignite riski göz önüne alındığında, ATA, takibin US paternine dayalı risk stratifikasyonuna göre belirlenmesini önermektedir[2, 141-147].

2.9.3 Önemi Belirsiz Atipi (AUS)

Önemi Belirsiz Atipi (AUS) tanısal kategorisi, malign tümör şüphesi uyandıran ancak foliküler neoplazi, malignite için şüpheli veya malign olarak sınıflandırılmayan bir grup heterojen bulgunun bulunduğu örnekler için kullanılmaktadır. Bu bulgular aynı zamanda güvenilir bir şekilde benign değişikliklere atfedilebilecek kadar belirgin değildir. En sık olarak AUS, foliküler hücrelerde (genellikle nükleer ve/veya yapısal) atipi veya onkositik hücrelerin baskın olduğu durumlarda görülür. Atipik lenfoid hücreler AUS'un daha az yaygın bir nedenidir. Bir diğer AUS nedeni ise eşlik eden atipik foliküler hücreler olmadan izole psammom cisimlerinin bulunmasıdır.

Önceden önemi belirsiz foliküler lezyon (FLUS), AUS için bir alternatif olarak değerlendirilmiştir ancak bu iki terimin tutarsız kullanımı özellikle sonraki yönetim süreçlerinde kafa karışıklığına neden olmuştur. Netlik ve tutarlılık sağlamak amacıyla, bundan sonra sadece Önemi Belirsiz Atipi (AUS) teriminin bu kategori için kullanılması önerilmektedir.

AUS tekrarlanabilirliği düşük kabul edilmektedir. Çok düşük AUS oranına sahip laboratuvarlarda, foliküler nodül oranları nispeten yüksek olup, bazı durumlarda

AUS kategorisine yerleştirilebilecek vakaların bu kategorilere kaydırıldığını göstermektedir. Benzer şekilde, sınırlı tanısal materyale farklı yaklaşımların olduğunu gösteren AUS kullanımı ile non-diyagnostik kategori arasında genellikle ters bir ilişki bulunmaktadır. Tiroid sitopatolojisinde daha fazla deneyime sahip yüksek hacimli laboratuvarlar/patologlar, bir aspiratı ‘malignite şüpheli’ veya açıkça pozitif olarak tanımlamak konusunda daha rahat olabilirler[148-152].

AUS tanımının kullanılma kriterleri daha önceki edisyonlarda basit hale getirilmiştir, böylelikle tekrarlanabilirliği artırılmıştır. Aynı zamanda, sitopatoloji raporunda atipinin özelliklerinin belirtildiği ek yorum kullanımı da güçlü şekilde teşvik edilmiştir. Önceki çalışmalarda AUS alt tipleri ve ilişkili moleküler bulguların sıklığı ve sonuçları rapor edilmiştir. Genel olarak, nükleer atipi AUS vakalarının %32'sini, yapısal atipi %41'ini, onkositik atipi %17'sini ve diğer tipler %10'unu oluşturmaktadır. Alt sınıflandırmayı daha da basitleştirmek ve klinik riski ve sonraki yönetimi yansıtmak için bu güncellemede AUS tanıları iki geniş alt kategoriye ayrılmıştır: Papiller karsinom veya NIFTP için düşük düzeyde endişe uyandıran nükleer atipi olan AUS ("Nükleer atipi ile AUS ") ve diğer (nükleer olmayan) özelliklerin AUS yorumuna yol açtığı durum ("AUS- Diğer").

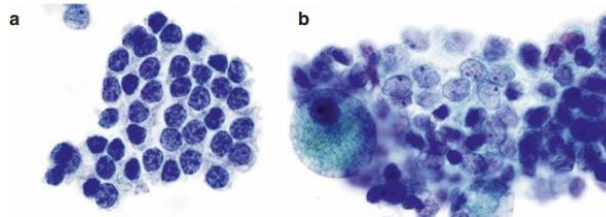
AUS yorumunun uygun olduğu tüm senaryoları tanımlamak mümkün olmadığından, bu kategorinin özellikleri değişen durumları açıklamak için burada özetlenmiştir. Bununla birlikte, AUS aspiratlarının alt sınıflandırılması, diğer patologlar ve klinisyenlerle iletişimi artırmak, yeni bilgiler ortaya çıktıkça ve yeni antiteler (örneğin NIFTP) tanımlandıkça kategorinin daha da geliştirilmesini kolaylaştırmak için önerilir. "Papiller karsinomu dışlamak" yerine "nükleer atipi" gibi açıklayıcı nitelendirme dilinin kullanılması tercih edilir, bu durum klinisyen ve hastalar için daha az endişe yaratır ve gereksiz tedaviden kaçınmaya yardımcı olur. Papiller karsinom olasılığını artıran ancak ‘malignite şüpheli’ tanısı için yeterli olmayan hafif nükleer atipisi olan bir aspirat, diğer AUS durumlarından daha yüksek malignite riskine sahiptir. Bu nedenle, AUS tanılarının nükleer atipinin varlığını veya yokluğunu belirtecek şekilde geniş bir alt kategoriye ayrılması önerilir. Alt sınıflandırma yönetimi yönlendirmede faydalıdır. Ayrıca, örneğin az miktarda veya diğer kısıtlayıcı faktörlerle etkilenen bir örnek olup olmadığı

belirtilmeli ve gerçek anlamda "atipi" tespit edilmediği durumlarda AUS kategorisi kullanılmamalıdır. Bu tür aspiratlar genellikle nondiagnostik veya benign olarak sınıflandırılabilir. Bununla birlikte, az miktarda veya suboptimal bir aspiratta atipi varsa, bu bilginin raporda belirtilmesi yönetimi daha iyi şekillendirecektir. Başlangıçta az miktarda veya yetersiz bir aspirat varsa tekrarlanan bir aspiratın faydalı olması daha olasıdır, iyi korunmuş bir aspiratta yaygın hafif nükleer atipi mevcutsa takip için moleküler test tercih edilebilir.

2.9.3.1 Nükleer Atipili Önemi Belirsiz Atipi (AUS)

2.9.3.1.1 Fokal Nükleer Atipi

Aspiratın büyük bir kısmı benign görünse de birkaç hücrede nükleer büyüme, soluk kromatin ve düzensiz nükleer konturlar gösterir, özellikle lenfositik (Hashimoto) tiroiditi olan hastalarda sık görülür. İntranükleer psödoinklüzyonlar tipik olarak bulunmaz. Nadir psödoinklüzyonlar tek başına bir AUS tanısı için yol gösterici olmamalıdır; ancak, eğer diğer papiller karsinomun ikna edici özellikleriyle birlikte bulunursa, vakalar malignite şüpheli olarak değerlendirilmelidir (Şekil 2.9.3.1.1 Cibas'tan [3]).

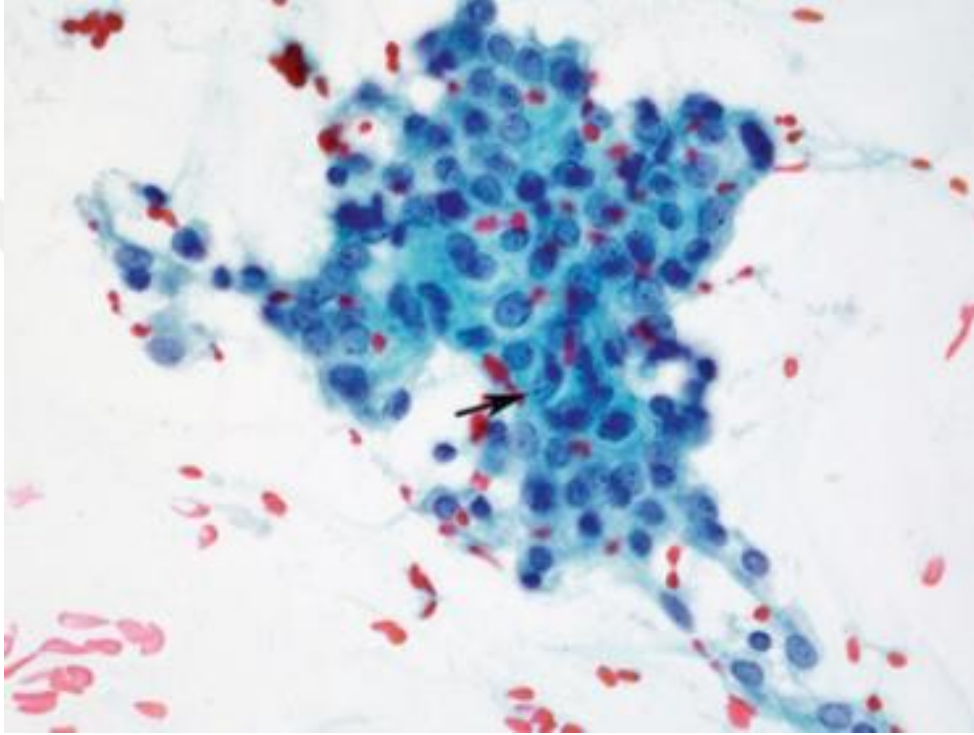


Şekil 2.9.3.1.1 Nükleer Atipi ile AUS yayması

(a) Foliküler hücrelerin çoğu, benign görünümlü makrofolikül fragmanları şeklinde düzenlenmiştir. (b) Nadir hücreler soluk çekirdeklere ve hafifçe düzensiz nükleer membranlara sahiptir. Bu tür hücreler çok az sayıda olduğunda, AUS yorumu "malignite şüphesi"nden daha uygundur.

2.9.3.1.2 Yaygın ve Düşük Dereceli Nükleer Atipi

Bu yaymada birçok, çoğunluğu olmasa da hücre hafif derecede büyümüş nükleuslara sahiptir ve kromatinlerinde hafif solukluk ve sınırlı nükleer kontur düzensizliği vardır. İntranükleer psödoinklüzyonlar genellikle bulunmaz (Şekil 2.9.3.1.2 Cibas'tan [3]).

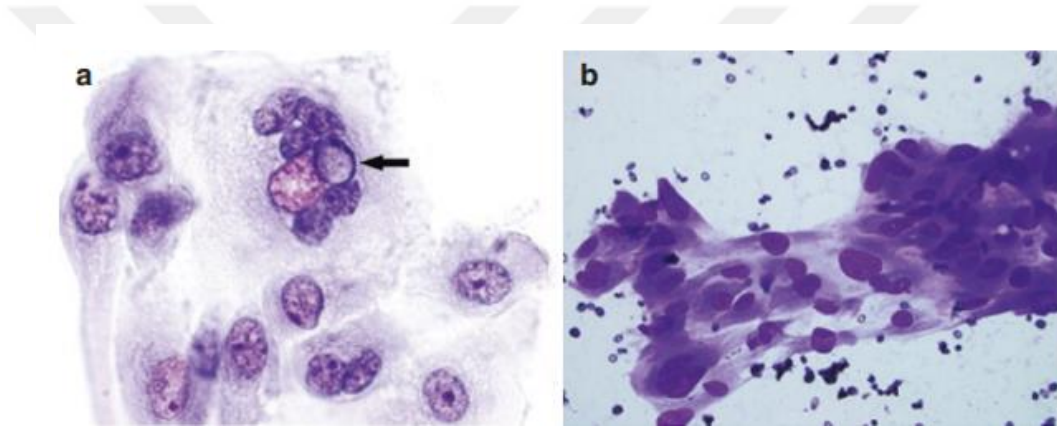


Şekil 2.9.3.1.2 Nükleer Atipi ile AUS yayması

Foliküler hücreler hafif büyüme, küçük belirgin nükleoller ve soluk kromatin göstermektedir. Nükleer konturlar sadece nadir bir nükleer oluk (ok) dışında düzgündür.

2.9.3.1.3 Atipik Kist Döşeyici Hücreler

Kist döşeyici epitel hücrelerinin sitomorfolojisi iyi tanımlanmıştır, bunlar onarıcı foliküler hücreler ve/veya mezenkimal hücrelerdir ve çoğunlukla kolayca tanınabilir ve benign olarak teşhis edilebilirler. Ancak nadir durumlarda, normalden daha fazla atipi bulunabilir ve bu durumlarda AUS olarak tanı koymak uygundur. Kist döşeyici epitel hücreleri, çoğunlukla benign görünen bir örnekte nükleer oluk, belirgin nükleol, uzamış nükleus ve atipik sitoplazma ve/veya nadir intranükleer psödoinklüzyon nedeniyle atipik görünebilir[153] (Şekil 2.9.3.1.3 Cibas'tan [3]).

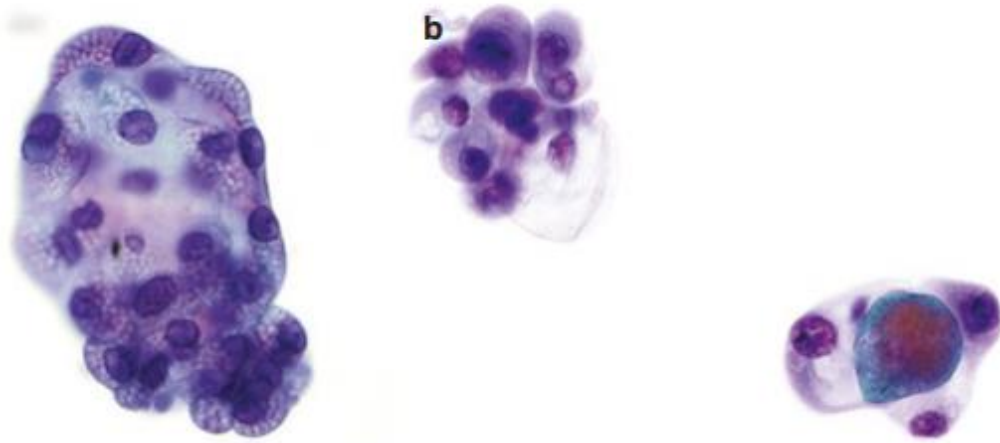


2.9.3.1.3 Atipik kist döşeyici hücrelerin izlendiği yaymalar

(a) Bu seyrek hücreli örnekte, bazı hücreler bol sitoplazmaya, büyümüş çekirdeklere ve belirgin nükleollere sahiptir. Bir hücrede intranükleer psödoinklüzyon vardır (ok). Bu değişiklikler, atipik ancak benign kist epiteli hücrelerini temsil edebilir. Bununla birlikte, papiller karsinom tamamen dışlanamaz (ThinPrep, Papanicolaou boyası). (b) Kist epiteli hücrelerinin reperatif değişiklikleri, papiller karsinomun bazı sitolojik özelliklerini taklit edebilir (smear, Romanowsky boyası).

2.9.3.1.4 Histiyoitoid Hücreler

Bu hücreler genellikle kistik papiller karsinomda görülür ve örnekleme ve yorumlama sorunları nedeniyle teşhis etmesi zordur. Histiyoitik hücreler içeren aspirasyonlar genellikle sayısız histiyosit ve az sayıda foliküler hücre içerir. Atipik "histiyositoid" hücreler histiyositlerden daha büyük, izole durumda olsalar da mikrofolliküler yapılar veya kümeler halinde görülebilirler. Histiyoitlere göre genellikle büyük, yuvarlak çekirdekleri, yüksek nükleositol plazmik oranı ve histiyositlerin sahip olmadığı, daha yoğun sitoplazmaları vardır; büyük ve belirgin, septalı vakuoller görülebilir. Epitelyal (keratin) ve histiyositik (CD68, CD163) immün boyalar potansiyel olarak faydalı olabilir, ancak düşük hücre yoğunluğu durumunda sınırlı değer taşır, eğer kist sıvısından hücre bloğu hazırlanmışsa daha kullanışlı olabilir[154-157] (Şekil 2.9.3.1.4 Cibas'tan [3]).

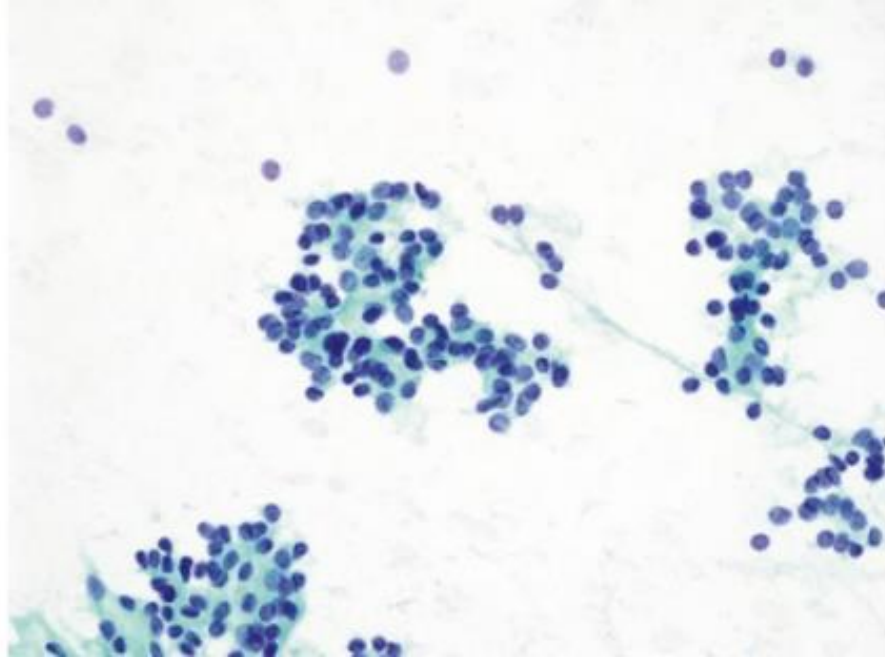


Şekil 2.9.3.1.4 Histiyoitoid hücrelerde atipi izlenen yayma

(a) Kistik papiller karsinom hücreleri genellikle dejeneratif vakuoller gösterir; bu hücelere "histiyositoid hücreler" denir. Onları tanımak ve histiyositlerden ayırt etmek için kullanışlı bir özellik, vakuollerin keskin sınırlarıdır. (b) Bu örnekte, gevşek bir küme ve bir mikrofolliküler grup izlenmektedir.

2.9.3.1.5 Nükleer ve Yapısal Atipi

Hafif sitolojik atipi, mikrofoliküllerin artışı veya yoğun üç boyutlu gruplar gibi yapısal değişikliklerle birlikte görülebilir. Hafif nükleer ve yapısal değişikliklerin birlikte bulunduğu aspirasyonlar, sadece nükleer atipi gösteren aspirasyonlarla aynı gruba dahil edilir, çünkü eşlik eden yapısal atipi olup olmamasına bakılmaksızın malignite ihtimali benzerdir (Şekil 2.9.3.1.5 Cibas'tan [3]).



Şekil 2.9.3.1.5 Nükleer ve yapısal atipi ile AUS yayması

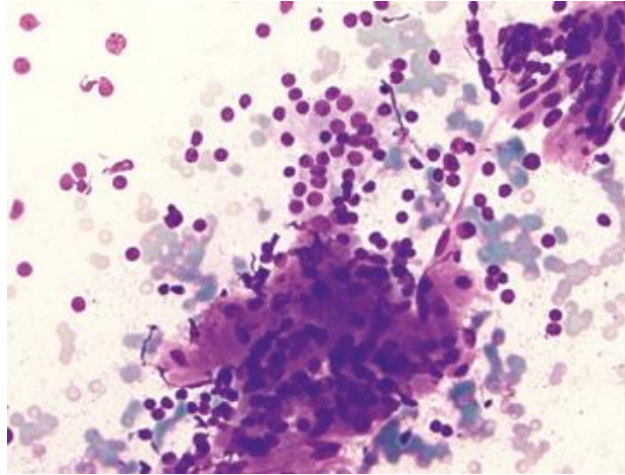
Nükleer atipi, nükleer büyüme ve kromatinde berraklaşma ile nadir görülen nükleer oluklarla belirgin haldedir. Yapısal atipi, foliküler hücrelerin kalabalık üç boyutlu grupları şeklinde kendini gösterir.

2.9.3.2 Önemi Belirsiz Atipi (AUS)-Diğer

2.9.3.2.1 Yapısal Atipi

Çok az hücre içeren bir örnekte tamamen mikrofoliküller veya yoğun üç boyutlu gruplar şeklinde nadir foliküler hücre kümeleri ve az miktarda kolloid bulunabilir. Bu patern düşük riskli olsa da fazla hücre içeren bir örnek olsaydı foliküler neoplazi tanısı gerektirecek bir lezyonun sınırlı örnekleme olma ihtimali nedeniyle AUS tanısı kullanılmalıdır. Tiroid içi bir paratiroid lezyonunu bu şekilde görülebilir ve yalnızca morfolojiye dayanarak tiroide ait foliküler lezyondan ayırt etmek zordur.

Orta derece yoğunlukta hücre içeren bir örnek foliküler hücrelerin çoğunda (%50-70) belirgin bir şekilde yapısal atipi sergiler, ancak foliküler neoplazi tanısı gerektirecek kadar belirgin bir baskınlık (%70'den fazla foliküler hücre) göstermez. Bu patern, genel olarak karışık ancak baskın olarak makrofoliküler bir örnekle karıştırılmamalıdır. DICER1 mutasyonlu nodüller, tipik olarak nükleer atipi olmadan yapısal atipi gösterir. Bu durum özellikle DICER1 mutasyonunun hem multi nodüler guatr (MNG) hem de foliküler neoplazilerin yaygın olduğu pediatrik örneklerde geçerlidir[158] (Şekil 2.9.3.2.1 Cibas'tan [3]).



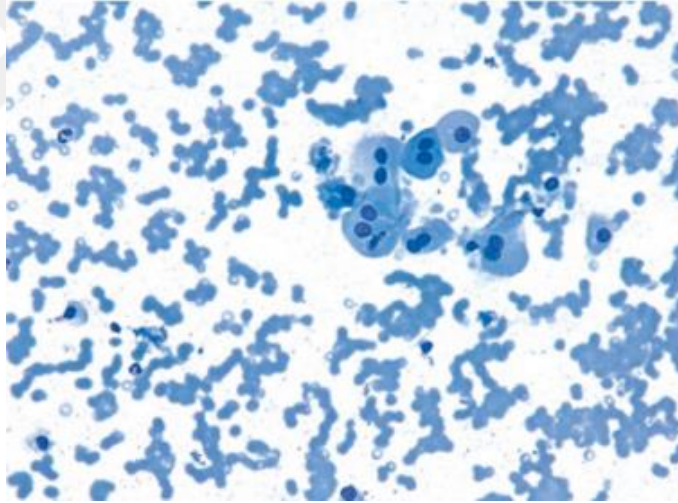
Şekil 2.9.3.2.1 Yapısal atipi ile AUS yayması

Hücreler trabeküler yapıda düzenlenmiş ve bununla ilişkili endotel hücreleri/kan damarları bulunuyor. Arka planında çıplak nükleuslar belirgin şekilde görülürken, kolloid bulunmamaktadır.

2.9.3.2.2 Onkositik Atipi

Minimal kolloid ile yalnızca onkositik hücrelerden oluşan seyrek hücreli bir aspiratta malignite çok düşük riskli olsa da sınırlı örnekleme kaygısı nedeniyle AUS tanısı gereklidir. Eğer örnek yoğun selüler olsaydı, onkositik foliküler neoplazi tanısını hak eden bir lezyonun sınırlı örnekleme olasılığı göz önüne alınmalıdır. Klinik/laboratuvar bulguları ve radyolojik risk stratifikasyonu yapmak en iyi tanı kategorisini belirlemek için kullanışlı olabilir.

Lenfositik (Hashimoto) tiroidit veya multi nodüler guatr (MNG) gibi benign onkositik hücre nodülüne işaret eden klinik durumda, özellikle tüm foliküler hücrelerin en az %70'ini içeren orta-belirgin derecede selüler bir örnek ise AUS tanısı verilmelidir (Şekil 2.9.3.2.2 Cibas'tan [3]).



Şekil 2.9.3.2.2 AUS yayma, onkositik hücre tipinde

Seyrek hücreli, bol miktarda kan ve çoğunlukla onkositik hücreler içeren bir örnek. (smear, Diff-Quik boyama).

2.9.3.3 Atipi, başka şekilde spesifiye edilmemiş (NOS)

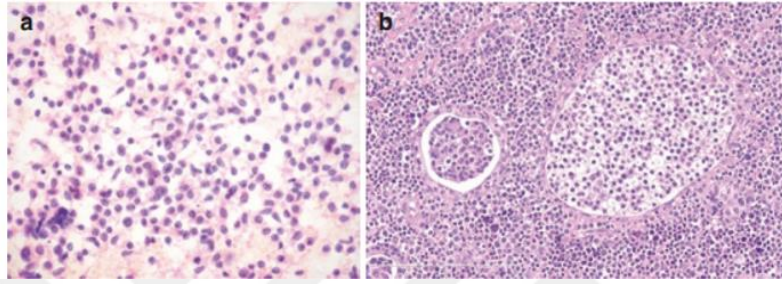
Nükleer büyümeyle birlikte belirgin nükleoller görülen foliküler hücrelerden oluşan küçük bir grup görülebilir. Bu nükleer atipi papiller karsinom için endişe yaratmadığından, en uygun şekilde NOS olarak sınıflandırılır.

Radyoaktif iyot, karbimazol veya diğer ilaç öyküsü olan hastalardan gelen örnekler genellikle klinik öykünün uygun olması durumunda benign olarak tanımlanabilir, ancak bulgular belirginse veya klinik öyküde belirsizlik varsa AUS tanısı uygundur. Benzer şekilde, metaplastik onkositik hücrelerde nükleer boyut farkı, bulanık kromatin ve/veya nükleoller özellikle lenfositik tiroiditte belirgin olabilir. Eğer yalnızca onkositik hücrelerden oluşan bir örneğin parçası değilse, bu bulguların benign olduğu ve AUS sınıflandırması gerektirmediği düşünülmelidir.

Psammom cisimlerinin izlenmesi papiller karsinom için şüphelidir ve foliküler hücrelerdeki nükleer özelliklerin dikkatli incelenmesi gerekir. Psammom cisimleri ayrıca kistik papiller karsinom aspiratlarında da görülebilir. Yoğunlaşmış kolloidin "lamellar cisimler" olarak adlandırılan küçük kürecikleri, gerçek psammom cisimlerinden ayırt edilemez. Sıvı bazlı preparatlarda, kalın kolloidin küçük globülleri, radyal çatlaklanma göstererek psammom cisimlerini taklit edebilir. Psammom cisimlerinin genel olarak papiller karsinom için öngörü değeri yaklaşık %50'dir ve endişe verici bir foliküler hücre popülasyonunun olmadığı durumlarda AUS olarak sınıflandırılmalıdır.

2.9.3.4 Atipik Lenfoid Hücreler, lenfoma dışlanmalı

Malignite şüphesi uyandırmayan ancak endişe veren atipik lenfoid infiltrat varsa, akım sitometri için tekrar bir aspirasyon yapılması uygun olabilir. Atipinin derecesi, "malignite şüpheli" genel kategorisi için yetersizdir. Lenfoma dışında timus lezyonları gibi diğer tümörler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Atipik lenfoid infiltratın doğasını belirlemek için daha fazla tanı testi ve değerlendirme yapılması gerekebilir (Şekil 2.9.3.4 Cibas'tan [3]).



Şekil 2.9.3.4 Atipik lenfoid hücreler ile AUS yayması

(a) Klinik olarak Hashimoto tiroiditi şüphesiyle değerlendirilen diffüz bir lezyonun yayması, hafif varyasyon gösteren oval ve bazen böbrek şeklinde çekirdeklerle birlikte monoton küçük lenfositlerle yoğun bir şekilde infiltrasyonunu göstermektedir. Birçok hücrede küçük belirgin nükleoller vardır; ancak mitoz ve nekroz görülmemektedir. (b) Takip eden tiroidektomi, MALT lenfoma tanısı almıştır (sitoloji (a) ve histoloji (b), hematoksilin ve eosin boyama).

2015 ATA yönergeleri, yetişkinlerde ilk AUS yorumu için çoğunlukla koruyucu bir yaklaşım önermektedir. Tekrarlanan bir İİA genellikle daha kesin sitolojik bir yorum sağlar; AUS nodüllerinin %10-30'u tekrarlayan bir İİA sonucunda yine AUS olarak raporlanmaktadır[1, 116, 159, 160].

AUS tanılı nodüllerin moleküler yolla tanı alması, tanısal cerrahi ihtiyacını azaltabilir. AUS aspiratlarının sıklıkla negatif moleküler test sonuçlarına sahip olması (Bu durum yüksek benign çağrı oranı [BCR]olarak adlandırılır) nedeniyle birçok hasta gözlem veya takip altında yönetilebilir. Negatif moleküler sonuçlara sahip örnekler genellikle %3-5 malignite riski taşır. Son 10 yılda merkezi referans laboratuvarları tarafından sunulan kapsamlı tanısal test platformlarının ortaya

çıkmasıyla moleküler test performansı önemli ölçüde iyileşmiştir. Bu testler, mutasyonlar, füzyonlar, gen ekspresyonu, kopya sayısı değişiklikleri ve mikroRNA'ların değerlendirilmesini içerir. Genişletilmiş test platformları, artan RAS mutasyon prevalansına rağmen daha yüksek duyarlılık ve iyi özgüllük sergiler. ThyroSeq® v3 genomik sınıflandırıcı kullanılarak yapılan AUS aspiratlarının moleküler testleri %65-87 oranında negatif sonuç vermektedir. Afrma® Genomik Dizi Sınıflandırıcısı (GSC) ve Xpression Atlas (XA) kullanılan çalışmalar, %65-76 oranında bir negatif sonuç oranı göstermektedir. Yapısal atipili AUS, nükleer atipiden daha yüksek negatif moleküler sonuçlara sahiptir.

Son çalışmalar onkositik karsinomların ve bazı adenomların yaygın kopya sayısı değişiklikleri ve sık mitokondriyal DNA mutasyonlarına sahip olduğunu göstermektedir. Kopya sayısı ve mitokondriyal DNA analizlerinin birçok ticari testte kullanılması, onkositik lezyonlar için benign çağrı oranını ve test performansını iyileştirmiştir[161-173].

Cerrahi (genellikle lobektomi) veya devam eden gözlem arasındaki karar, sitolojik, moleküler, klinik ve radyolojik bulguların sentezi, klinik risk faktörleri ve hastanın tercihlerine dayanmaktadır. Cerrahi eksizyon için seçilen bir AUS nodülünün malignite riski (ROM), AUS alt türüne bağlı olarak büyük ölçüde değişir. Nükleer atipisi olan AUS için ROM %36-44 arasında iken, diğer paternlere sahip AUS için ROM %15-23'tür. NIFTP terminolojisinin kullanıma girmesi AUS genel ROM'unu azaltmıştır, ancak histolojik bir tanı olduğu için potansiyel NIFTP için cerrahi eksizyon gereklidir[174-180].

Bir aspirat AUS olarak yorumlandığında, preparatın değerlendirme için yeterli olduğu anlaşılmaktadır. Açık bir uygunluk ifadesi isteğe bağlıdır, ancak tanısal yorumda sınırlayıcı faktörlerin bulunduğu durumlarda özellikle faydalı olabilir. AUS teşhisinin niteliğini belirlemek için ek yorumlar, risk stratifikasyonu sağlamak ve yönetim için bir sonraki adımları belirlemek için kesinlikle önerilmektedir. AUS'un nükleer atipi varlığına göre alt sınıflandırması yapılmalıdır.

Kanserle ilişkili ifadelerden ziyade ("papiller karsinom dışlanmalı", "psödoinklüzyon"), genel tanımlayıcılar (örneğin "fokal nükleer atipi", "yapısal atipi") tercih edilmektedir. Bu sayede koruyucu bir klinik yönetime yönlendirebilecek bir yorum yapılabilir.

2.9.4 Foliküler Neoplazi -Tümör- (FN)

TSRBS ilk baskısından itibaren, tiroid ince iğne aspirasyonlarının (İİA) tanısall terminolojisini, foliküler neoplazi (FN) olasılığını düşündüren İİA'lar için standart hale getirmiştir. Bu tanı kategorisi daha önce yapılan bir literatür incelemesinde büyük ölçüde değişkenlik göstermektedir. Tanısal kategorizasyonun basitleştirilmesini ve net iletişimi sağlamak için arzulanan bir basitleştirme ilkesiyle uyumlu olarak, TSRBS'nin üçüncü baskısı, yalnızca "FN" teriminin kullanılmasını istemektedir[128].

Foliküler nodüler hastalık, foliküler adenom (FA), invaziv foliküler varyant tiroid papiller karsinomu (İFVPTK) ve foliküler tiroid karsinomu (FTK) gibi çeşitli foliküler paterne sahip lezyonlar arasında sitolojik özelliklerin örtüştüğü kabul edilmektedir. Ayrıca invaziv olmayan papiller benzeri nükleer özelliklere sahip foliküler tiroid tümörünün (NIFTP) de benzer özellikleri bulunmaktadır. Bu bağlamda, İİA, malignite olasılığı daha yüksek olan nodülleri cerrahi için seçme amacıyla bir tarama testi olarak düşünülebilir. İİA'nın amacı tüm FN'leri tanımlamak değildir, çünkü FA klinik olarak zararsızdır. FN kategorisinin amacı, potansiyel İFVPTK, FTK ve NIFTP'yi tanımlamak ve uygun yönetim için yönlendirmektir. Son tanı, kapsüller ve/veya vasküler invazyonun, FTK ve İFVPTK'nın vazgeçilmez özelliklerinin sitoloji ile değerlendirilemediği histolojik inceleme sonucuna bağlıdır. FN olarak yorumlanan vakaların çoğu, histolojik takipte FA veya foliküler nodüler hastalık olarak tanı almaktadır[1].

Sitoloji-histoloji korelasyonunun, foliküler paternde tiroid nodüllerinin histopatolojik sınıflandırmasındaki değişkenlik nedeniyle kısmen zordur. FN sitolojik tanısı nadirdir ve çoğu sitopatoloji laboratuvarında toplam tiroid İİA'ların yaklaşık %7'sini oluşturur[128, 174, 177, 181-184].

Genel tanısal kategori "FN", hücreden zengin bir aspirattır ve çoğunluğu normalden farklı yapısal paternle karakterize foliküler hücrelerden oluşur. Bu patern, mikrofolikül oluşumu, belirgin hücresellik, trabeküller veya tek hücrelerin varlığıyla ifade edilir.

FN kategorisindeki vakaların çoğunluğu nükleer atipi içermeyen foliküler hücrelerden oluşur: nükleuslar normal boyutlarda ve yuvarlaktır, kümelenmiş-hafif hiperkromatik kromatinle karakterizedir ve belirgin nükleol yoktur. Nükleer oluklar, intranükleer psödoinklüzyon ve nükleer berraklaşma bulunmaz.

Ancak, FN kategorisindeki vakaların az bir kısmı, hafif atipik nükleer değişiklikler içeren foliküler paternli aspiratlardan oluşur. Bu değişiklikler artmış nükleer boyut, nükleer kontur düzensizliği (örneğin, nükleer oluklar) ve kromatinde berraklaşma içerir. Gerçek papillaların ve intranükleer psödoinklüzyonların bulunmadığı bu tür vakalar FN olarak sınıflandırılabilir. Tipik FN'nin yapısını sergileyen ancak nükleer özellikleri kısmen papiller tiroid karsinomu ile benzerlik gösteren bu vakalar, NIFTP veya İFVPTK'nın olasılığını artırır. Bu iki antite, sitolojiyle güvenilir bir şekilde ayırt edilemediğinden, raporda tedavi eden hekimleri bu tanısal olasılık konusunda uyarıcı bir açıklama yapılabilir[176, 178, 185-187].

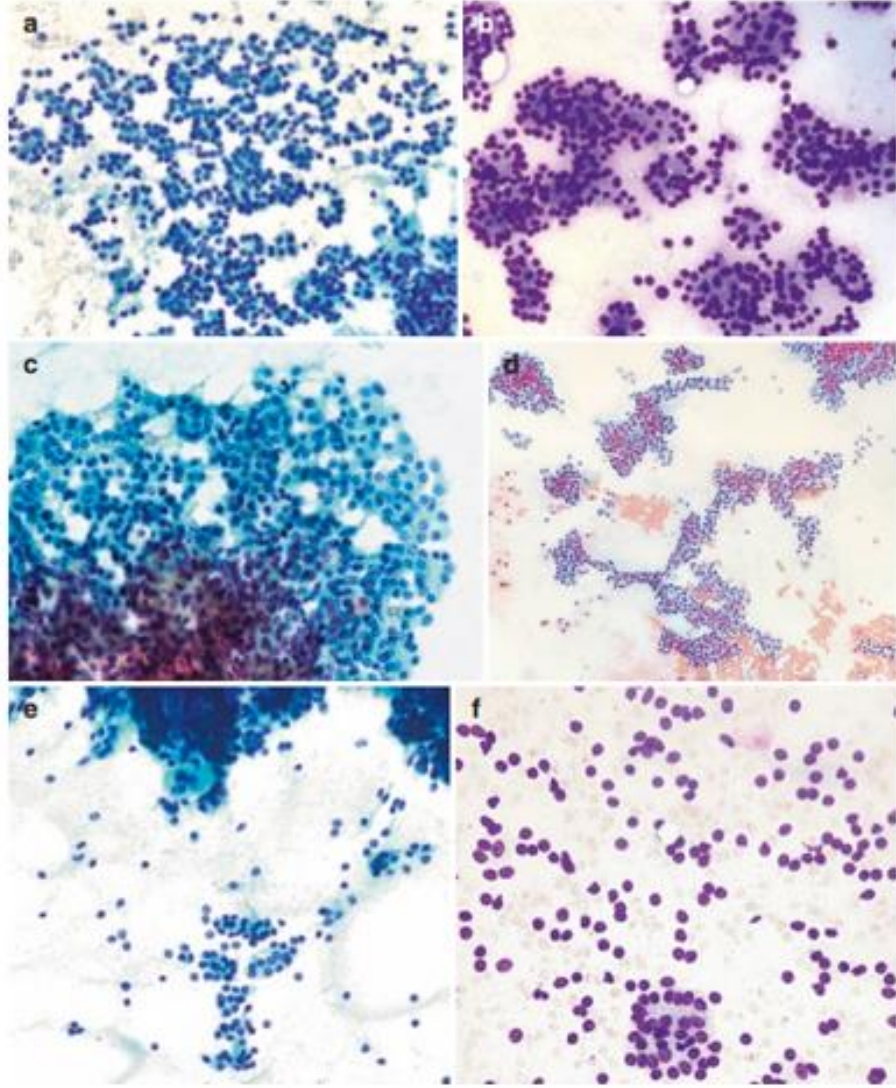
Foliküler neoplazinin tanı kriterlerine genel olarak baktığımızda şu özellikler vardır (**Şekil 2.9.4** Cibas'tan [3]):

Hücre yoğunluğu: Sitolojik preparatlar orta-belirgin derecede hücrelidir.

Mimari yapı: Foliküler hücre mimarisinde önemli bir değişiklik vardır ve mikrofoliküller ve/veya hücre kalabalığı, daha az sıklıkta trabeküller veya dağılmış izole hücreler görülür.

Sitoplazma: Sitoplazma kısıtlı-orta miktarda bulunur. Onkositik değişiklikler en fazla fokal olarak var olmalıdır. (Yukarıdaki mimari özellikleri gösteren bir vakada onkositik değişiklikler önemli ölçüde varsa, düşünülmesi gereken tanısal kategori Onkositik Foliküler Neoplazi- Foliküler Neoplazi olmalıdır.)

Nükleus: Nükleuslar normal büyüklükte ve yuvarlaktır, kromatin ise yoğunlaşmış/hafif hiperkromatik ve nükleol yoktur veya belirsizdir.



Şekil 2.9.4 FN'deki çeşitli yapısal değişiklikleri gösteren yayma örnekleri

(a, b) Mikrofoliküller şeklinde düzenlenmiş homojen foliküler hücrelerden oluşan yoğun hücreli aspirat (smear, a: Papanicolaou boyası, b: Diff-Quik boyası). (c) Kalabalık gruplar halinde düzenlenmiş foliküler hücreler (smear, Papanicolaou boyası). (d) Trabeküler halde düzenlenmiş foliküler hücreler (smear, Papanicolaou boyası). (e, f) Tek hücre paterninde düzenlenmiş foliküler hücreler (smear, e: Papanicolaou boyası, f: Diff-Quik boyası).

Daha az karşılaşılan NIFTP veya İFVPTK düşündüren durumda ise hafif-fokal nükleer atipi (papiller benzeri nükleer değişiklikler) görülebilir ve şu özellikleri gösterebilir:

- Nükleer boyut ve şekil değişiklikleri: büyüme, örtüşme ve/veya uzama.
- Nükleer membran düzensizlikleri: düzensiz konturlar, oluklar ve/veya nadir psödoinklüzyonlar.
- Kromatin özelliklerinde değişiklikler: kromatinde berraklaşma, kromatinin nükleer membranla birleşmesi ve/veya cam gibi görünen çekirdekler.
- Belirgin bir nükleol.

Bunun dışında kolloid azdır veya yoktur. Kistik dejenerasyonla ilişkili sitopatolojik değişiklikler olabilir ama sık değildir.

2.9.4.1 NIFTP ve İFVPTK

NIFTP tanısı 2016 yılında, iyi sınırlı ve kapsüllü foliküler paterne sahip tümörün yavaş seyirli klinik davranış sergilediğinin fark edilmesi üzerine tanımlanmıştır. Bu tümör artık malign olarak kabul edilmemeli ve önceki terminolojide belirtildiği "kapsüle FVPTK" şeklinde kullanılmamalıdır. NIFTP'nin kesin tanısı için, tümörün kendisini çevreleyen tiroid dokusu ile olan tam ilişkisini ve kapsülünü incelemek için cerrahi eksizyon gerekir. Bu şekilde kapsüller ve/veya vasküler invazyonu dışlamak mümkün olur. Bu nedenle, NIFTP ve İFVPTK arasındaki ayrım sitoloji yoluyla elde edilemez[128, 177].

NIFTP, şu anda kanser olarak kabul edilmese de, dünya genelinde geriye dönük olarak incelenen papiller tiroid karsinomu vakalarının yaklaşık %9-10'unu oluşturur. Ancak, bu yüzde coğrafi olarak önemli ölçüde farklılık gösterir ve Asya'da %0,5-5 arasında, Batı ülkelerinde ise %13-20 arasında değişir.

NIFTP'nin ileriye dönük sitolojik tanısı zorluk arz etmektedir. Çoğu seri çalışmada, NIFTP vakalarının çoğunluğu (%75-80) TSRBS 'nin belirsiz tanı kategorilerine sınıflandırılır. Bunların yaklaşık %50-75'i AUS, %25-30'u FN olarak tanı alırken, az bir kısmı malignite şüpheli veya malign olarak sınıflandırılır. NIFTP şüphesi bulunan durumlarda, bu vakalar FN tanı kategorisine yerleştirilmeli ve raporda bu tanısal olasılığın belirtildiği bir not bulunmalıdır.

NIFTP'nin sitolojik özellikleri hakkında birçok çalışma bulunmaktadır. Bazı nadir çalışmalar, belirli sitolojik kriterlerin NIFTP ile İFVPTK (invaziv kapsüle tipte) arasında ayırım yapabileceğini belirtse de, genel olarak iki antite arasında sitolojik, ultrasonografik ve moleküler olarak güvenilir bir şekilde ayırım yapmak zordur. Bununla birlikte, NIFTP/ İFVPTK vakalarını benign foliküler nodüllerden ve konvansiyonel PTK'dan ayırt etmenin mümkün olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır. Foliküler paternde benign nodüllerde (lenfositik tiroidit dışında) nükleer atipi görülmezken, NIFTP/ İFVPTK'da papiller tiroid karsinomu benzeri nükleer değişiklikler görülür. Belirgin/kesin nükleer atipinin (nükleer berraklaşma ve nükleer psödoinklüzyonlar) ve gerçek papillaların veya psammom cisimlerinin varlığı NIFTP'yi dışlar ve papiller tiroid karsinomunu güçlü şekilde destekler[128, 178, 188-194].

NIFTP'nin ultrasonografik özellikleri genellikle "benign" olarak kabul edilir. Bu özellikler arasında boyu enine göre daha geniş, iyi sınırlı solid (hipo- veya izo-ekoik) nodüllerin varlığı ve mikrokalsifikasyon olmaması yer alır. Bu özellikler spesifik olmayıp, FA, İFVPTK (özellikle invaziv kapsüle alt tipte) ve minimal invaziv FTK ile örtüşebilir. Buna karşılık, belirgin hipoekojenite, enine göre yüksek boy, mikrokalsifikasyon ve belirsiz-mikrolobüle kontur gibi tiroid malignitesinin ultrasonografik bulguları, NIFTP tanısıyla uyumlu değildir[195].

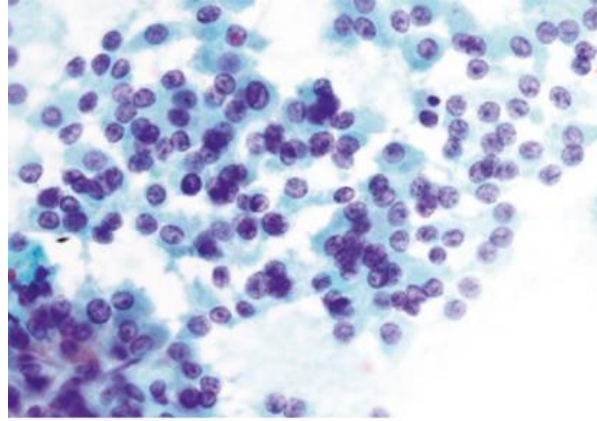
2.9.4.2 Foliküler Neoplazi Ayırıcı Tanısı

Ayırıcı tanıda FN nodülünü taklit edebilen çeşitli nadir lezyonlar (paraganglioma, hyalinize trabeküler tümör) ve metastatik düşük dereceli karsinomlar bulunmaktadır. Paratiroid lezyonlarının ince iğne aspirasyonları (adenom veya hiperplazi) genellikle sıkışık ve üst üste binen foliküler hücrelere benzer hücrelerden oluşur ve sıklıkla mikrofolikül içerir. İnce iğne aspirasyonu ultrason rehberliği ile yapılırsa bile, tiroidden veya paratiroidden alındığı net olmayabilir (özellikle paratiroid bezi tiroid parankimi veya tiroid kapsülü içinde yer alıyorsa). "Tiroid İİA" örneği olarak sunulan paratiroid örnekleri genellikle yanlışlıkla FN olarak yorumlanır. Lezyonun paratiroid olabileceğine dair klinik şüphe varsa (örneğin, hiperkalsemi) veya bu olasılığı düşündüren hücresel özellikler varsa (örneğin, belirgin "tuz biber" kromatin, kolloid olmaksızın sıkı trabeküler dizilim veya üçgen kümeler- "kama deseni"), o zaman raporda bir paratiroid lezyonu olasılığından bahsedilebilir. Doğru tanıya ulaşmada immünohistokimya önemlidir. Paratiroid lezyonları genellikle kromogranin, sinaptofizin ve CD56 için pozitif olup, tiroglobulin, TTF-1 ve kalsitonin için negatiftir. İİA'nın iğne yıkamasında PTH'nin değerlendirilmesi, paratiroid lezyonlarını doğrulamak veya dışlamak için güçlü bir araçtır[196, 197].

2015 ATA yönergelerine göre, cerrahi eksizyon (lobektomi), foliküler neoplazi tanısı için uzun süredir standart vaka yönetim şeklidir. Bununla birlikte, klinik ve ultrasonografik özelliklerin değerlendirilmesinden sonra, cerrahiye doğrudan geçmek yerine malignite riski değerlendirme verilerini tamamlamak için moleküler testler kullanılabilir; klinik karar verme sürecinde bilgilendirilmiş hasta tercihleri ve uygunluk mutlaka dikkate alınmalıdır. Moleküler test sonuçları malignite için yüksek riskli olarak değerlendirildiğinde, cerrahi genişletilebilir. Moleküler veriler malignite için düşük şüphe gösteriyorsa, cerrahi istemeyen hastalarda koruyucu bir yaklaşım seçilebilir. Moleküler testlerin kullanımı konusunda coğrafi farklılıklar mevcuttur. Örneğin Japonya'da, çeşitli triyaj kriterleri / parametreler (ultrasonografik bulgular, tümör boyutu, tümör hacmi artış hızı) düşük riskli bir FN'yi düşündürdüğünde bazı FN vakaları moleküler test kullanmadan dahi takip edilmektedir[1, 198].

2.9.5 Foliküler Neoplazi (Onkositik Foliküler Neoplazi -Tümör-[OFN])

Ewing, 1928 yılında yaptığı çalışmada 1894 yılında Hürthle tarafından yapılan bir hücre tanımına dayanarak ‘onkositik hücre’ terimini ortaya atmıştır[199]. Şu anda, Hürthle'nin orijinal tanımının tiroid bezinin parafoliküler veya C hücrelerini temsil ettiğine inanılmasına rağmen, günlük kullanımda yerleşmiştir. 1898 yılında, Askanazy günümüzde bildiğimiz foliküler kökenli onkositik hücreyi ilk tanımlayan kişidir[200]. Onkosit veya Hürthle hücresi (aynı zamanda Askanazy hücresi ve oksifilik hücresi olarak da adlandırılır), morfolojik olarak, aşırı sayıda mitokondri içeren ince granüler sitoplazmaya sahip bir tiroid foliküler hücresi olarak tanımlanır. Endokrin ve Nöroendokrin Tümörlerin Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırmasındaki son değişiklikler göz önüne alındığında, "onkosit" terimi kullanılmaktadır[67]. Onkositik tümörlerde, bu dikkat çekici hücresel özellik, oksidatif fosforilasyonda rol oynayan proteinleri kodlayan mitokondriyal ve nükleer DNA'daki değişikliklerin (örneğin GRIM-19) bir sonucu gibi görünmektedir, [201-204]. Çoğu onkosit büyümüş, yuvarlak-oval bir nükleusa ve belirgin bir nükleole sahiptir (Şekil 2.9.5.1 Cibas'tan [3]).



Şekil 2.9.5.1 Foliküler neoplazi (onkositik foliküler neoplazi) yayması.

Aspirat hücreden zengin halde ve değişken büyüklükteki onkositlerden oluşur, izole hücreler ve yoğun gruplar halinde düzenlenmiştir; kolloid yoktur (smear, Papanicolaou boyası).

Onkositler genellikle metaplastik, foliküler hücreler olarak kabul edildikleri lenfositik (Hashimoto) tiroidit ve MNG gibi reaktif/hiperplastik durumlarda görülürler, ancak aynı zamanda neoplastik de olabilirler(şu anda DSÖ tarafından “onkositik adenom” ve “onkositik karsinom” olarak adlandırılmaktadır)[67].

DSÖ, onkositik adenom ve onkositik karsinomu, %75’den fazla onkositik hücreden oluşan, kapsüllü, foliküler paternde papiller tiroid karsinomunun karakteristik nükleer özelliklerine sahip olmayan (onkositik PTK’da olduğu gibi) ve yüksek dereceli özellikler (nekroz ve mitoz) göstermeyen tümörler olarak sınıflandırmaktadır.

TSRBS’ye göre onkositik neoplazi şüpheli spesmenler foliküler neoplazi şüphelilerden iki nedenle ayrılmaktadır:

1. Farklı tanıları akla getiren çarpıcı derecede ayrılan morfolojik özelliklere sahip olmaları
2. Farklı genetik değişikliklere sahip olmaları[128, 166, 167, 201, 202, 204] (Örneğin, PAX8: PPAR γ yeniden düzenlemesi foliküler karsinomların %26-53’ünde görülürken nadiren onkositik karsinomlarda görülür.)[205, 206]

Onkositik karsinomlar nadirdir ve tüm foliküler karsinomların sadece %15-20’sini oluşturur. (Onkositik olmayan) foliküler adenom ve karsinomda olduğu gibi, onkositik adenom ve onkositik karsinom arasındaki ayrım, kapsüller ve/veya vasküler invazyonun kanıtlanmasına dayanır. Bu nedenle tiroid İİA, olası bir onkositik neoplazinin saptanmasında bir tarama testi olarak kullanılır. Kesin histolojik sınıflandırma için cerrahi eksizyon (lobektomi) gerekir. İİA, onkositik karsinomları tespit etmede oldukça hassas olmasına rağmen, özgüllüğü düşüktür: İİA’da FN-OFN olarak tanı alan nodüllerin çoğu benignidir ve %25-50 malignite riski taşır. Ticari olarak temin edilebilen moleküler test platformlarında yapılan güncellemeler, FN-OFN olarak sınıflandırılan İİA’lar için yönetim kararlarına rehberlik etmeye yardımcı olabilir[207-213].

"Foliküler neoplazi (onkositik foliküler neoplazi)" yorumu, sadece (veya neredeyse sadece) onkositlerden oluşan hücresel aspiratı ifade eder. Bu durumda, papiller tiroid karsinomunun (PTK) nükleer özelliklerine sahip olan onkositler bu kategoriye dahil edilmez, ancak bazı durumlarda ayırım zor olabilir.

Onkositik foliküler neoplazi tanısı için kriterler şöyledir:

Örnekler orta-belirgin hücrelidir ve yalnızca (veya neredeyse yalnızca) onkositlerden oluşur. Bol miktarda ince granüler sitoplazma (Romanovski boyalarında mavi veya gri-pembe, Papanikolaou ile yeşil, hematoksilen ve eozin ile pembe), büyümüş, merkezi veya eksantrik konumlu, yuvarlak nükleus ve belirgin nükleol, yüksek nükleositoplazmik orana, en az 2 kat değişkenlikte çekirdek boyutuna sahip küçük onkositler izlenir.

Onkositler izole hücreler olarak dağılmış, tabakalar halinde düzenlenmiş veya kalabalık gruplar halinde olabilir. Binükleasyon oldukça yaygındır. Kolloid azdır veya hiç yoktur. Lenfositler (kan bileşenleri hariç) ve plazma hücreleri yoktur. Bazı durumlarda intrasitoplazmik kolloidal inklüzyonlar bulunabilir[214].

Tanı kriterlerini göz önüne aldığımızda problem yaratabilecek 4 ayrı senaryo ise şu şekildedir:

- Seyrek hücreli örneğin tamamı yoğun kanamalı zeminde onkositlerden oluşur.
- Tamamı atipisiz onkositlerden oluşan selüler preparat izlenebilir.
- Kısmi-minimal onkositik farklılaşma gösteren belirgin şekilde anormal örnek izlenebilir.
- Kolloid içeren belirgin şekilde anormal örnek izlenebilir.

Klasik FN-OFN çeşitli diğer durumlar tarafından taklit edilebilir, özellikle onkositik değişiklikler gösteren MNG ve onkositik hiperplaziye sahip LT bunlardan en önemlileridir. MNG'ye sıklıkla belirgin onkositik metaplazi eşlik eder ancak onkosit tabakaları, normal foliküler hücrelerle karışmış ve arka planda bol miktarda kolloid içeren bir zemin görülür. Bu özelliklere sahip aspiratlar FN-OFN olarak yorumlanmamalıdır. Onkositik neoplazilerin çoğunda aspirat saf bir onkosit popülasyondan oluşurken, onkositler ve onkositik olmayan foliküler hücrelerin karışımı, hiperplastik bir nodülün göstergesidir. Bu kuralda istisnalar olabilir. Örneğin, onkositik bir neoplaziyi aspire ederken komşu tiroid dokusundan normal foliküler hücreleri aspire etmek mümkündür. MNG'li hastalarda bazı nodüller yalnızca onkositlerden (nükleer atipi +/-) oluşur ve onkositik neoplazi gibi görünebilir. Bu durumda onkositik hiperplazi olasılığını da belirten bir yorum hasta yönetimi açısından yardımcı olur. Amaç, bazı hastalarda gereksiz bir lobektominin önüne geçme olanağını klinisyene sunmaktır[215].

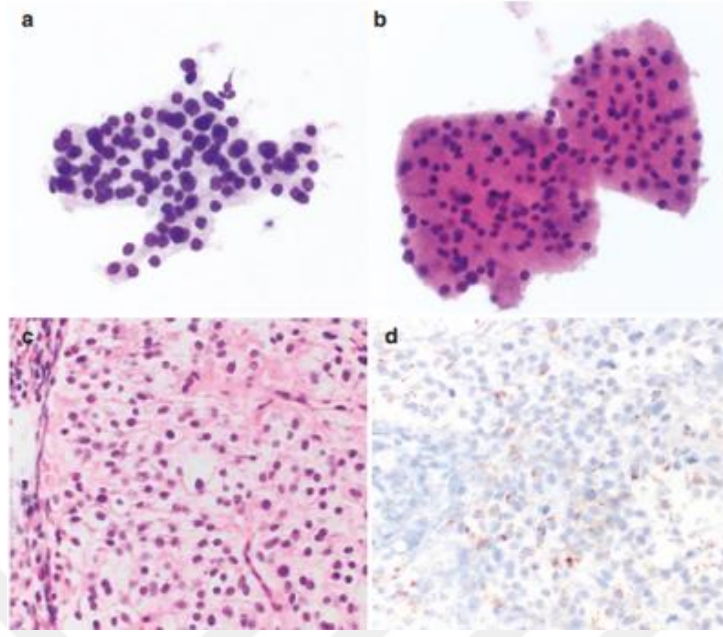
LT'li hastaların çoğunda lenfositler baskın olup benign aspiratlar onkositik bir neoplaziden kolayca ayırt edilir. Ancak, bazı LT'li hastalarda, onkositik hücre proliferasyonları 1 cm'den büyük boyutlarda ve lenfositik infiltrat içermeyen onkositlerden oluşabilir. Lenfoid bileşen yoksa veya belirgin değilse, onkositik bir neoplaziyi dışlamak zordur. LT nodüllerinde onkositik hücreler, tipik bir şekilde "atipik"tir yani büyük nükleuslarla beraber cam gibi duran, kirli bir kromatin içeren 3-10 hücreden oluşan küçük yapışkan kümeler oluştururlar. Bu nükleer atipi, papiller karsinomda bulunanla benzerlik gösterir, ancak onkositik neoplazinin tipik bir özelliği değildir[216].

FN-OFN'nin ayırıcı tanısı geniş bir yelpazeyi kapsar ve diğer foliküler hücre kökenli neoplazilerin yanı sıra foliküler olmayanları da içerir. Onkositik foliküler neoplaziler, papiller karsinomun bazı yapısal ve nükleer özelliklerini sergileyebilir, bunlar arasında papiller yapı, hafif nükleer atipi (soluk kromatin, oluklanma ve nadiren intranükleer psödoinklüzyon) ve kalsifikasyonlar yer alır. Klasik papiller karsinom hücreleri de onkositik değişiklik gösterebilir. Bu, özellikle onkositik papiller karsinomda oldukça yaygındır. Bu neoplazilerde granüler sitoplazmanın bolluğu, onkositik foliküler neoplazilere benzer. Nükleer ayrıntılara dikkat edilerek

ayırım yapılabilir, bazı durumlarda aspiratın papiller karsinom veya FN-OFN olarak sınıfı kesin olarak belirlenemez. Bu tür aspiratlar, FN-OFN veya "malignite şüpheli" olarak tanımlanabilir ayrıca papiller karsinomun ve onkositik foliküler neoplazmanın ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğini içeren açıklayıcı bir notla raporlanmalıdır.

Onkositik foliküler neoplazilerin bazı karakteristik özellikleri, medüller tiroid karsinomunun özellikleriyle de örtüşebilir, çünkü birçok medüller karsinom izole hücrelerden oluşur ve bol miktarda granüler sitoplazmaya sahiptir. Onkositik hücrenin belirgin nükleolü, çoğu medüller karsinomda bulunmaz. Romanovski boyalarıyla, onkositlerin sitoplazmik granülleri mavidir, oysa medüller karsinomun granülleri kırmızıdır. Medüller karsinomda intranükleer psödoinklüzyonlar görülür ve onkositik foliküler neoplazilerde bunlar yoktur. İmmünohistokimya, onkositik foliküler neoplazi ile medüller karsinom ayırımında kullanışlıdır. Onkositik foliküler neoplazi foliküler hücreden köken aldığından tiroglobulin pozitif ancak kalsitonin negatiftir. Parafoliküler C hücreden köken alan medüller karsinom tiroglobulin negatif ancak kalsitonin ve kromogranin A pozitifdir.

FN-OFN tanılı yaymalar, yüksek dereceli onkositik diferansiye tiroid karsinomlarıyla sitolojik özellikler paylaşır. İİA ile FN-OFN'yi yüksek dereceli özelliklere sahip bir onkositik karsinomdan ayırt etmek zordur; ancak artmış mitotik aktivite ve/veya nekroz varlığı, onkositik karsinom olasılığını akla getirmelidir[217]. Paratiroid adenomları (ve nadiren karsinomları), genellikle foliküler neoplazileri taklit eder, ancak bazıları onkositik foliküler neoplazileri taklit edebilen bol granüler-vakuolize sitoplazmaya sahiptir (**Şekil 2.9.5.2** Cibas'tan [3]).



Şekil 2.9.5.2 Paratiroid dokusuna ait yayma

(a, b) Paratiroid lezyonlarında sitoplazma miktarı değişken olabilir (ThinPrep, Papanicolaou boyası). (c) Paratiroid dokusundan şüphelenildiği durumlarda hücre bloğu oluşturulabilir (H&E boyası). (d) Tanıyı doğrulamak için yapılan İHK'sal PTH ile pozitif boyanma izlenmiştir.

Bazı durumlarda, görüntüleme özellikleri veya serolojik testler tanıyı düşündürebilir; ancak morfolojik değerlendirmeye dayanarak, paratiroid lezyonlarının yalnızca %20-30'u tanınır. Onkositik foliküler hücrelerin aksine, zengin sitoplazmaya sahip şef hücrelerden oluşan bir paratiroid adenomunun hücreleri, yuvarlak hiperkromatik nükleus ve belirsiz nükleollerle beraber monomorfik görüntüdedir. Bununla birlikte, nadiren paratiroid adenomları, onkositik foliküler hücrelerden morfolojik olarak ayırt edilemeyen geniş onkositik değişiklik (onkositik paratiroid adenom) gösterebilir[218].

Paratiroid dokusundan şüphelenildiğinde, tanıyı doğrulamak için immünohistokimya kullanılabilir. Paratiroid tümörleri paratiroid hormonu (PTH), GATA3 ve kromogranin-A için immünoreaktiftir ancak tiroglobulin ve TTF-1 ile negatiftir. Kistik sıvı elde edilirse ve kimyasal analiz için gönderilirse, yüksek PTH düzeyi tanısız olarak yardımcı olur. Paratiroid lezyonu FN-OFN olarak yanlış tanımlanırsa, moleküler testler, onu bir tiroid lezyonundan ayırt etmek için kullanılabilir. Bununla birlikte, immünohistokimya ve moleküler testler kullanılamıyorsa veya kesin sonuç vermiyorsa, ayırım her zaman mümkün olmayacaktır. Bu tür durumlarda, yorum içinde paratiroid tümörü olasılığı belirtilebilir[219-221].

Onkositik foliküler lezyonlarla karışabilen lezyonlar arasında metastazlar ve mezenkimal tümörler, özellikle granüler hücreli tümör, yer alır. Şüphelenildiğinde, granüler hücreli tümör tanısı S-100 pozitifliği ve keratin negatifliği ile doğrulanabilir[222, 223].

2.9.6 Malignite Şüpheli

Çoğu primer tiroid malignitesi belirgin sitolojik özelliklere sahiptir ve İİA'da kolayca tanınır. Ancak, foliküler ve onkositik karsinomlar istisnadır. Papiller tiroid karsinomunun (PTK), medüller tiroid karsinomunun (MTK) ve lenfomanın sitolojik özellikleri iyi tanımlanmış olsa da herhangi bir örnekte tanı için (hem niceliksel hem de niteliksel olarak) yetersiz olabilirler. Bu tür durumlarda tanısız belirsizlik nedenleri, optimal örnek alımı olmaması veya hücresel korumanın alt düzeyde olması, PTK/MTK'nın olağandışı bir varyantı, diğer tiroid lezyonlarıyla örtüşen sitomorfolojik (özellikle nükleer) özellikler veya lenfomanın immünofenotiplemesinin yapılamaması olabilir.

Kronik lenfositik (Hashimoto) tiroidit vakalarında, benign foliküler hücrelerin reaktif, involüsyonel ve metaplazik değişiklikleri, PTK'dan ve tiroiditin lenfoid hücrelerini, mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomasının hücrelerinden ayırt etmek zor olabilir. Malignite için güçlü şüphe taşıyan bir tanı kategorisi, tiroid İİA için bir gerekliliktir. Bu sebeple TSRBS içinde "Malignite Şüpheli" (SFM) olarak

adlandırılan tanı kategorisi oluşturulmuştur. SFM, farklı primer ve sekonder maligniteleri içeren heterojen bir kategoridir. SFM vakalarının çoğu PTK için şüphelidir, ancak yayınlanan birçok seride şüphelenilen malignite türü belirtilmemiştir. SFM tanıları, tüm tiroid İİA'ların yaklaşık %3'ünü oluşturur. Herhangi bir belirsiz tanı gibi, bu kategori hasta yönetiminde mümkün olan en uygun şekilde kullanılmalıdır[224-227].

Bir "şüpheli" ve "malign" tanıyı ayırma işleminin nihai amacı, genel duyarlılığı düşürmeden malign tanının çok yüksek pozitif öngörü değerini (PPV) korumaktır. SFM yorumu, tanının kesin olmayan doğasını klinik-cerrahi ekibe bildirir ve gerektiğinde koruyucu yönetim seçeneklerine (örneğin, cerrahi lobektomi) izin verir.

Tiroid aspiratlarının hızlı yerinde değerlendirmesi (ROSE), eğitimli ultrasonografi uzmanı (radyolog veya patolog) tarafından gerçekleştirilen ve sitoteknolog tarafından desteklenen bir değerlendirme ile İİA prosedürüne değer katarak, düşük hücre yoğunluğundan kaynaklanan şüpheli vakaların sayısını ve medüller karsinom, anaplastik karsinom, lenfoma veya melanom gibi metastatik malignitelerin ek çalışmalarla doğrulanması gereken vakaları azaltır. ROSE tarafından yönlendirilen, hücre blokları için uygun taşıma ortamında toplanan örnekler kesin bir tanıya ulaşılmasına olanak sağlayabilir ve tekrar İİA veya biyopsi gibi alternatif örnekleme yöntemleri için hastanın ziyaret edilmesi gerekliliğini önler.

Malign ve malignite şüpheli tanımlar arasındaki ayrım açıkçası subjektiftir. Malign tanısı, yeterli hücre yoğunluğuna sahip ve ilgili tümörün hemen hemen tüm tanısal özelliklerini gösteren vakalara ayrılmalıdır. SFM tanısı, tanısal özelliklerin bazılarının mevcut olmadığı ya da belirsiz olduğu durumlarda verilir[228].

SFM, tiroid İİA'ları için, muhtemelen malign olan vakalarda kullanılır. SFM kategorisinin pozitif prediktif değeri yaklaşık %74'tür (yüzde 50-80 arasında). Bu rakamlar, "non-invaziv foliküler varyant papiller tiroid karsinomu"nun "papiller benzeri nükleer özellikler gösteren noninvaziv foliküler tümör" olarak yeniden sınıflandırılmasını dikkate almadığı için malignite riskini aşırı tahmin eder. Bu

tiroid tümörünün sakin seyri göz önüne alındığında, SFM kategorisinin malignite riski, NIFTP'ler malign olarak sayılmadığında yaklaşık olarak %65'e düşer. Bununla birlikte, NIFTP hala bir "cerrahi hastalık"tır (yani bu nodüller için cerrahi gereklidir) ve daha yüksek risk tahmini, cerrahi hastalık için risk tahmini olarak tanımlanmışsa SFM için uygun olabilir[1, 161, 174, 177, 178, 229-237].

"Dolaylı bir teşhis" olarak adlandırılan "Malignite şüpheli" (SFM) tanı kategorisi, bazı sitomorfolojik özelliklerin (çoğunlukla PTK'nın özellikleri) malignite şüphesini güçlendirdiği ancak bulguların kesin bir tanı için yeterli olmadığı durumlarda kullanılır. Foliküler veya onkositik bir neoplazi şüphesi olan örnekler bu kategoride yer almazlar. SFM kategorisi için, morfolojik değişiklikler o kadar belirgindir ki, bir malignitenin olma olasılığı olmamasından yüksektir.

2.9.6.1 Papiller Tiroid Karsinomu Şüpheli

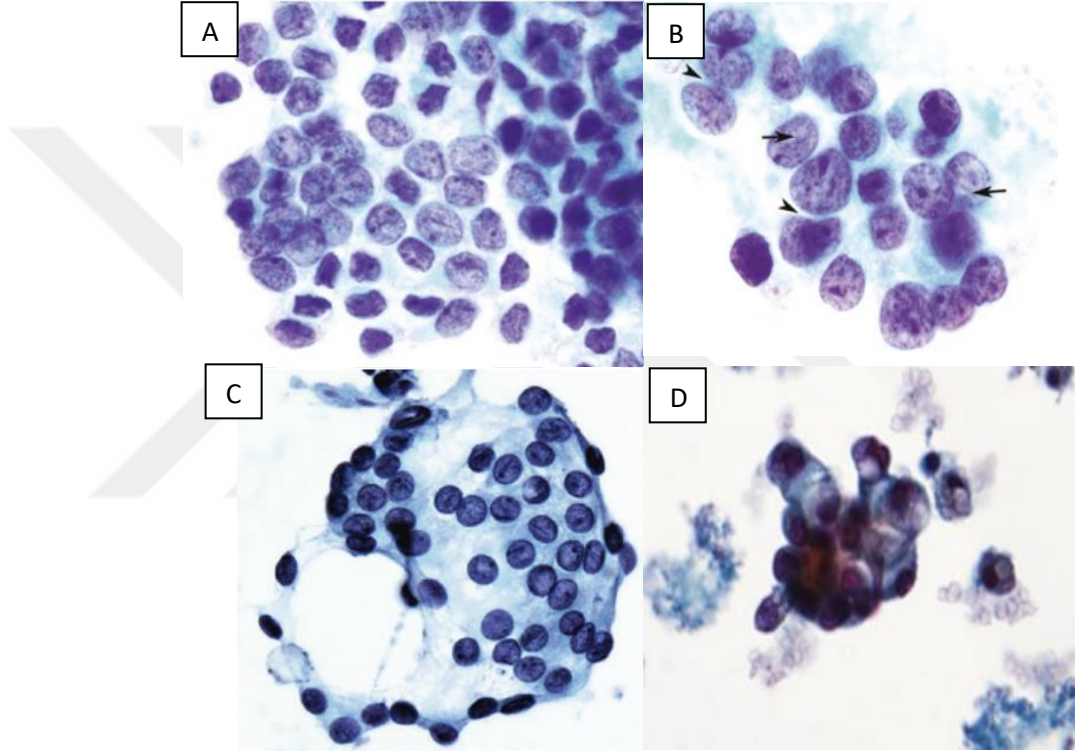
4 farklı sitomorfolojik görüntüde PTK şüpheli tanısı verilebilir (Cibas'tan [3]). Bunlar sırasıyla:

-Yamasal nükleer değişiklik paterni: Örnek orta-yüksek düzeyde hücresel olarak değerlendirilir. Belirgin olmayan foliküler hücreler (genellikle tabakalar veya makrofoliküler parçalar halinde düzenlenmiş) nükleer büyüme, nükleer solukluk, sınırlı sayıda nükleer oluk, nükleer membran düzensizliği ve/veya nükleer eklemleme özellikleri gösteren hücrelerle karışmıştır. İntranükleer psödoinklüzyonlar (INPI) çok az veya yoktur, psammom cisimleri ve papiller yapı bulunmamaktadır.

-İnkomplet nükleer değişiklik paterni: Örnek seyrek-orta düzeyde-yüksek düzeyde hücresel olarak değerlendirilir. Genel olarak hafiften orta düzeye kadar nükleer büyüme ve hafif nükleer solukluk mevcuttur. Nükleer oluklar belirgin olabilir, ancak nükleer membran düzensizliği ve nükleer eklemleme gözlenmez. İntranükleer psödoinklüzyonlar çok az veya yoktur ayrıca psammoma cisimleri veya papiller yapı bulunmamaktadır.

-Hücreden fakir patern: PTK'nın birçok özelliği mevcuttur, ancak örnek seyrek hücrelidir.

-Kistik dejenerasyon paterni:Hemosiderin yüklü makrofajların varlığına dayanarak kistik dejenerasyon bulguları vardır. Dağınık gruplar ve tabakalar halindeki foliküler hücrelerin büyümüş, soluk nükleusları vardır ve nükleer oluklar mevcuttur, ancak INPI'ler çok az veya yoktur ayrıca psammom cisimleri veya papiller yapı bulunmamaktadır. Büyük, atipik, "histiyositoid" hücreler de görülebilir, bu hücrelerin çekirdekleri büyümüş ve sitoplazmaları vakuolize olmuştur.



Şekil 2.9.6.1 Papiller tiroid karsinomu şüpheli yayma örnekleri

A-Bu foliküler hücre tabakası, nükleusta çap artışı, kromatin değişiklikleri, nükleer membran düzensizliği, nükleer oluk yapıları ve eklemlemeler ile papiller karsinoma özgü bazı özellikler sergiliyor. Değişiklikler fokal olarak mevcuttur ve diğer foliküler hücreler benign izlenmektedir (ThinPrep, Papanicolaou boyası).

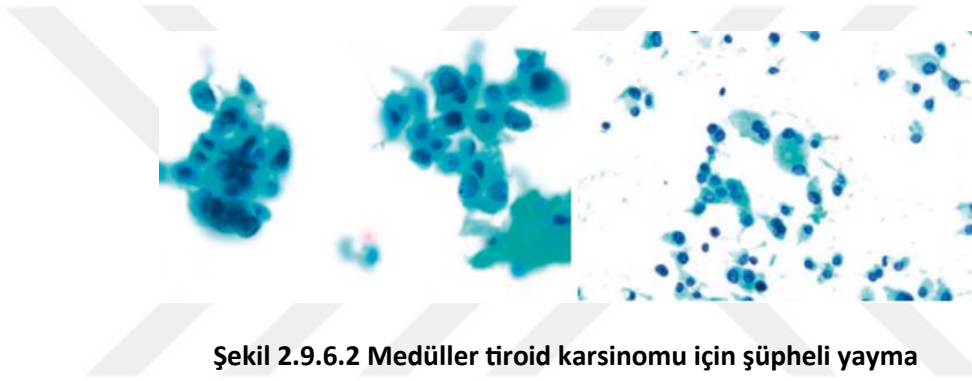
B-Bu yaymada gevşek foliküler hücre tabakası, büyümüş çekirdekler, toz şeklinde kromatin, nükleoller ve nükleer oluklar izlenmektedir. Bazı şüpheli intranükleer psödoinklüzyonlar (oklar) ve hafif nükleer eklemlemeler (ok başları) vardır. Değişiklikler fokal olarak mevcuttur ve diğer foliküler hücreler tamamen benign izlenmiştir. (ThinPrep, Papanicolaou boyası).

C-Bu örnekte, genel olarak hafif şiddette nükleer değişiklikler mevcuttur. Gevşek bir foliküler hücre tabakası, hafif büyümüş çekirdekler, kromatinde berraklaşma, küçük ama belirgin nükleoller, nükleer oluk yapıları ve minimal üst üste binmeler izlenmektedir (ThinPrep, Papanicolaou boyası).

D-Büyük, atipik, "histiositoid" hücre grupları, büyümüş çekirdekler ve bol miktarda vakuolize sitoplazma izlenmektedir (ThinPrep, Papanicolaou boyası).

2.9.6.2 Tiroid Medüller Karsinomu Şüpheli

Örnek seyrek-orta düzeyde hücrel olarak değerlendirilir. Relatif olarak artmış nükleositoplazmik orana sahip, non koheziv küçük-orta boyutlu monomorfik hücre popülasyonu vardır. Nükleuslar ekzantrik olarak yerleşmiştir ve silikleşmiş kromatine sahiptir; belirgin sitoplazmik granüller yoktur. Amorf materyal parçaları olabilir (kolloid veya amiloid). Medüller karsinom tanısını doğrulamak için yardımcı immünohistokimyasal çalışmalar için yeterli materyal veya kalsitonin ölçümü için İİA yıkama mevcut değildir (Şekil 2.9.6.2 Cibas'tan [3]).

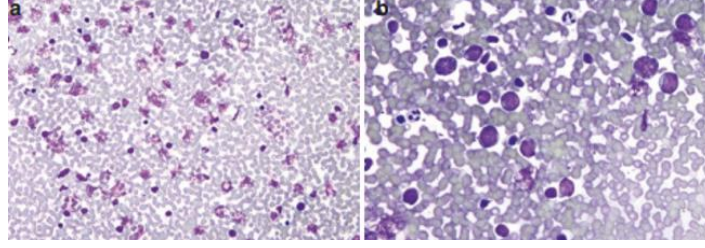


Şekil 2.9.6.2 Medüller tiroid karsinomu için şüpheli yayma

Dağınık kümeler ve monoformik popülasyon, artmış nükleositoplazma oranı, ekzantrik nükleuslar, nadir intranükleer psödoinklüzyonlar ve bulanık kromatin izlenmektedir (SurePath, Papanicolaou boyası).

2.9.6.3 Lenfoma Şüpheli

Aspirasyon, sayıca fazla olan, atipik küçük-orta boyutlu lenfoid hücrelerden veya sayıca fazla, atipik büyük boyutlu lenfoid hücrelerden oluşmaktadır. Lenfoma tanısını doğrulamak için akım sitometri, moleküler ve/veya immünohistokimyasal çalışmalar için materyal yetersizdir. Bununla beraber bir başka olasılıkta örnek seyrek hücreli olup atipik lenfoid hücreler içerebilir (Şekil 2.9.6.3 Cibas'tan [3]).



Şekil 2.9.6.3 Lenfoma şüpheli yayma

(a) Birkaç olgun görünümlü lenfosit ve eritrositler arasında yayılmış atipik büyük boyutlu lenfoid hücreler.

(b) Daha iyi hücresel korunumu olan bir alanda daha yüksek büyütme ile atipik lenfoid hücreler, yuvarlak-düzensiz nükleer konturlar, açık kromatin ve az miktarda bazofilik sitoplazma gösterir. İmmünohistokimya ve klonalite için yardımcı çalışmaların bulunmadığı durumda bulgular, malign lenfoma için şüpheli ancak kesin olmayan bulgulardır (smear, Diff-Quik boyası).

Genel olarak malignite şüpheli grubun yönetimine baktığımızda, "PTK şüpheli SFM" İİA sonucuyla ilgili klinik-cerrahi öneriler, bu kategorideki malignite oranının yüksek olması düşünülerek şekillendirilmiştir. Hasta yönetiminde tanı sonrası ilk adım lobektomi veya total tiroidektomi gibi bir cerrahi işlemdir. Cerrahi ve kapsamıyla ilgili olarak radyografik risk stratifikasyonu aracılığıyla elde edilen klinik veriler değerlendirmeye dahil edilmelidir. Bu veriler aile öyküsü veya radyoterapi gibi önemli özellikleri, kitlenin servikal yumuşak dokulara infiltrasyonu gibi fiziksel muayene bulgularını, ipsilateral vokal kord felci bulgusunu ve nodülün ultrasonografik görüntüsünü içerir[238].

Nodüllerin ultrasonografik preoperatif stratifikasyonu, ATA kılavuzlarında vurgulandığı gibi giderek önem kazanmaktadır. Tiroid aspiratlarının hızlı yerinde değerlendirmesi (ROSE), ultrasonografi uzmanı (radyolog veya patolog) tarafından gerçekleştirilen ve bir sitoteknolog tarafından desteklenen bir değerlendirme, düşük hücre yoğunluğu veya medüller karsinom, anaplastik karsinom, lenfoma, metastatik maligniteler gibi doğrulama gerektiren şüpheli vakaların sayısını azaltarak İİA prosedürüne değer katar.

ATA'nın düşük riskli birçok tiroid kanseri için cerrahinin kapsamını azaltma girişimleri (4 cm altında, ekstratiroidal yayılımı olmayan ve bölgesel lenf nodu metastazı olmayan), postoperatif radyoaktif iyot tedavisinin rutin kullanımının azalması, başlangıç cerrahi yönetimi olarak lobektominin kullanımını artırmaktadır. Ayrıca, NIFTP'nin sakin seyri, bazı hastalarda daha az agresif bir başlangıç cerrahi işlemi desteklemektedir. Bazı nodüllerin NIFTP olarak yeniden sınıflandırılması, SFM için malignite oranını etkilemektedir ve ortaya çıkan literatür genel olarak %15-20 aralığında bir azalma göstermektedir. Bu durumun tam olarak klinik ve cerrahi etkisi henüz belirlenmemiştir ancak daha az agresif bir başlangıç cerrahi işlemi düşüncesinin ağırlık kazanmasına yardımcı olacaktır. Unilateral-bilateral cerrahi kararı üzerine etkileyen faktörler, hastanın daha agresif bir başlangıç cerrahi işlemi ve tiroid hormonu baskılanmasını kabul etmesi, potansiyel olarak ikinci bir işlemi göze alması ve cerrahinin hastanın ses kullanımını etkileme potansiyelini içerir. SFM tanılı nodüller için intraoperatif değerlendirme sınırlı kullanıma sahiptir[1, 174, 177, 178, 184].

2.9.7 Malign

2.9.7.1 Papiller Tiroid Karsinomu

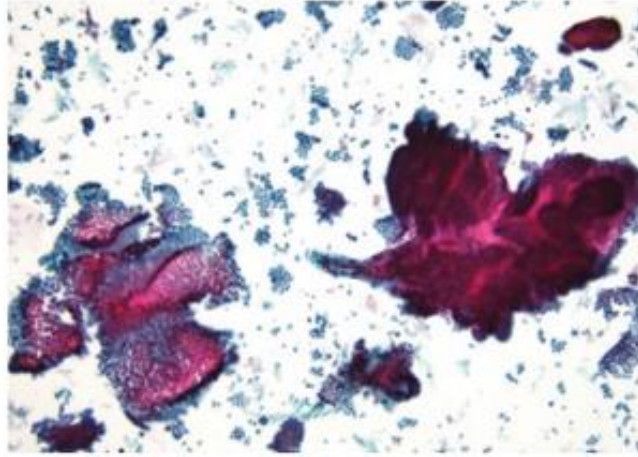
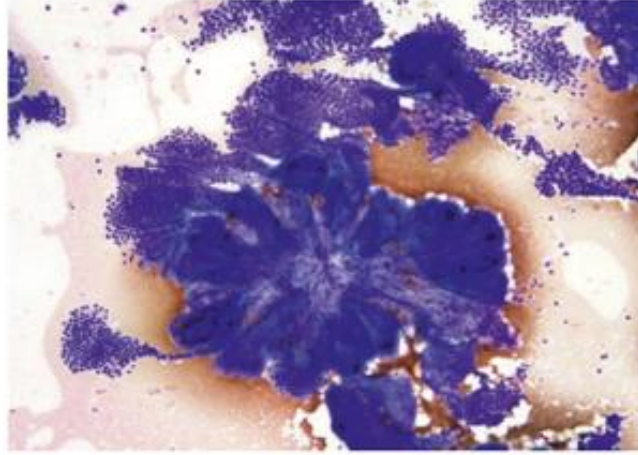
Papiller tiroid karsinomu (PTK), yetişkinlerde ve çocuklarda tiroid bezinin en yaygın malign tümörü olup yetişkinlerde tüm tiroid kanserlerinin %80-85'ini, çocuklarda ise %90'ını oluşturur[239]. PTK, 4-13 yaş arasında birinci tepe noktasına sahip olup tüm yaş gruplarında görülür ve erkek-kadın oranı 1:3'tür. Yüksek çözünürlüklü görüntüleme tekniklerinin klinik uygulamaya girmesinden bu yana, tiroid kanserinin insidansı dünya genelinde neredeyse üç kat artmış, bunun çoğunu PTK tanısı oluşturmuştur[1, 240, 241]. Ancak, ölüm oranı stabil kalmıştır, bu da sakin seyirli PTK formlarının aşırı tedaviyle takip edildiğini düşündürmektedir. Bu durum, genellikle büyük bir subklinik hastalık rezervinden tesadüfen saptanan düşük riskli, ölümcül olmayan tümörlerin yaygınlığından dolayı aşırı teşhis salgını olarak adlandırılmıştır. Son epidemiyolojik veriler, tiroid kanserinin artan insidansının ve aşırı teşhisinin, son on yılda düşük riskli tiroid kanseri tanısı, sınıflandırma ve yönetimi hakkında yapılan önemli gelişmelerin ardından yavaşladığını göstermiştir. 2016 yılında önerilen ve 2017 sınıflandırmasında onaylanan haliyle FVPTK antitesinin NIFTP olarak yeniden sınıflandırılması, aşırı teşhis trendini azaltmaya katkıda bulunabilir.

PTK'nın risk faktörleri arasında çocukluk döneminde boyun bölgesine radyasyon maruziyeti, iyonize radyasyona maruz kalma ve genetik yatkınlık yer alır. PTK genellikle tiroid nodülü olarak ortaya çıkar, rutin muayenede tesadüfen keşfedilir, ancak hastaların küçük bir kısmı boyun lenf düğümlerinde metastatik hastalıkla başvurabilir. PTK lenfatikler aracılığıyla bölgesel lenf düğümlerine ve daha az sıklıkla akciğerlere yayılır. Genellikle iyi bir prognoza sahiptir; PTK'ya bağlı ölüm nadirdir. Malign tiroid İİA teşhisi, tüm tiroid İİAlarının yaklaşık %5'ini (aralık 2-16%) oluşturur, bunların çoğu PTK'dır. İİA ile PTK teşhisi konulan vakaların %94-96'sı cerrahi sonrası histolojik olarak PTK tanısı almaktadır [174, 177, 178, 186, 224, 242].

2.9.7.1.1 Konvansiyonel (Klasik) Papiller Tiroid Karsinomu

Konvansiyonel (klasik) PTK, papiller yapıda ve karakteristik nükleer özellikler sergileyen tiroid foliküler epitel hücresi kökenli malign bir epitelyal tümördür.

Papillalar-tek katmanlı tabakalar-3 boyutlu gruplar halinde düzenlenmiş hücreler izlenirken bazı durumlarda hücresel girdap yapısı ("soğan kabuğu" veya "tekerlek" görüntüsü) izlenebilir (Şekil 2.9.7.1.1 Cibas'tan [3]).



Şekil 2.9.7.1.1 Papiller tiroid karsinomu yayması

Preparatlar genellikle hücreden zengindir. Tek boyutlu hücre tabakaları ve ara sıra papiller benzeri fragmanlardan oluşur.

Nükleer özelliklere bakıldığında genişlemiş ve kalabalık, yer yer eklemleme görüntüsü oluşturan oval-düzensiz şekilli nükleus, nükleer oluklar, psödoinklüzyonlar, nükleer berraklaşma, nükleer membranda kalınlaşma ile makro/mikro nükleol yapılar görülebilir.

Ayrıca psammom cisimleri, multinükleer dev hücreler, çeşitli şekil ve miktarlarda kolloid, 'hobnail' hücreler, onkositik/skuamöz metaplazi ve histiositoid hücreler görülebilir.

Birkaç nükleer değişiklik karakteristik olmasına rağmen, hiçbirisi tek başına PTK için tanısal değildir. Bu karakteristik özellikler konvansiyonel yaymalarda ve sıvı bazlı yaymalarda yalnızca yaygın ve kombinasyon halinde ise PTK için tanısaldır. Minimum kriterler ve kesin bir teşhis için gerekli olan neoplastik hücrelerin sayısı belirsizdir ve muhtemelen sitolojik veya histopatolojik olarak da tanımlanamaz. Başka bir deyişle, minimum kantitatif eşik (örn. sitolojik veya histolojik örneklerde PTK teşhisi için nükleer oluk ve/veya INPI izlenen tümöral hücre sayısı gibi) tanımlanmamıştır. Bir vaka PTK'nın bazı özelliklerine sahipse, ancak kesin bir teşhis için yetersiz kalıyorsa, değişikliklerin kalitatif ve kantitatif özellikleri ve gözden geçirenin PTK'ya yönelik şüphe derecesi ile "PTK için Şüpheli", "Foliküler Neoplazi" veya "Önemi Belirsiz Atipi" tanı gruplarından birisine dahil edilebilir.

Klasik bir PTK'nın hücreleri tipik olarak sinsityal benzeri kalabalık ve üst üste binen 3 boyutlu tabakalar veya tek tabakalar halinde izlenebilir. Nükleer kalabalıklaşma, üst üste düşmeler ve eklemlemeler tanısal açıdan önemlidir. PTK hücrelerinin oluşturduğu kalabalık hücre tabakaları, nodüler hiperplazide görülen benign foliküler hücrelerin oluşturduğu makrofoliküler tabakalara benzer. Hücrelerin tabakalar içindeki düzenine, eşit aralıklı ve kalabalık olması ile nükleer özelliklerine yanlış negatif tanıdan kaçınmak için dikkat edilmelidir. Yapısal patern, PTK'nın alt tipine bağlı olarak değişir, ancak konvansiyonel bir PTK sıklıkla fibrovasküler kora sahip gerçek papiller fragmanlar veya fibrovasküler kor taşımayan yuvarlak şekilli-düzgün sınırlı papiller benzeri fragmanlar ve hücresel girdap yapıları gösterir. Hücresel girdap yapıları, yaklaşık 50-200 hücreden oluşan, eşmerkezli olarak organize edilmiş soğan kabuğuna benzer şekilde agregatlardır. Hücresel girdap yapıları, geleneksel PTK'nın ayırt edici bir özelliğidir. Bu özellik

konvansiyonel yaymalar ve sıvı bazlı yaymalarda vakaların yaklaşık %17'sinde görülür ve benign tiroid nodüllerinde görülmez. Tek tek dağılmış neoplastik hücreler PTK'da görülüyorsa da medüller tiroid karsinomu (MTK) hücrelerinin aksine, ağırlıklı olarak birbirinden izole hücrelerden oluşan bir yayma PTK için oldukça sıra dışıdır[243-246].

PTK hücrelerinin boyutu ve şekli (küboidal, kolumnar, poligonal, iğsi veya histiositoid) değişkendir. Hücre sınırları belirgindir. Sitoplazmanın miktarı ve dokusu değişkendir. PTK hücreleri genelde az miktarda sitoplazmaya sahiptir, ancak bol miktarda onkositik veya granüler sitoplazma taşıyan hücreler, fokal bir bulgu olmasına rağmen yaygındır. Bu değişiklikler yaymada yaygınsa, PTK'nın onkositik alt tipini işaret eder.

Sıvı bazlı yaymalarda tanısal açıdan değerli olan 'kabara çivisi-hobnail' paterni ise PTK'nın bazı alt tiplerinde ('hobnail', diffüz sklerozan, kistik) görülebilir. "Hobnail paterni" terimi yüksek nükleositoplazmik oran ile karakterize kabarcıklar gibi bir yüzey çıkıntısı oluşturan çekirdeklerin apikal/eksantrik yerleşimi ile karakterize hücreleri tanımlar. Konvansiyonel PTK'da aynı zamanda orta-bol miktarda yoğun sitoplazma ve kaldırım taşı gibi bir arada duran hücrelerle skuamöz metaplaziye benzeyen değişiklikler de görülebilir. Bununla birlikte hiperkeratotik, oranjoofilik boyanan hücrelere ender rastlanır. Histiositoid hücreler, benign histiyositlerde görülene benzer yoğun sitoplazmik vakuolasyon ile karakterizedir ve tipik olarak kistik değişiklikler gösteren PTK'da ortaya çıkar[247, 248].

PTK'nın belirleyici özellikleri nükleusta görülür. Genellikle hafif büyümüş ve yuvarlak-oval olup, sıklıkla kontur düzensizlikleri gösterir; nükleus konturundaki düzensizlik tanı için ilk ipuçlarından biridir. Sıvı bazlı yaymalarda görülen buruşuk kağıt görüntüsünde çekirdekler, PTK için özgün bir özelliktir (%97,3)[249]. Konvansiyonel PTK'da kromatin soluk, ince dokulu ve düzenli dağılmış olup, benign foliküler hücrenin koyu ve kaba dokulu kromatininden farklıdır. Bu kromatin özelliği, alkolde fikse edilmiş Papanicolaou boyalı preparatlarda havada kurutulmuş Diff-Quik boyalı preparatlara veya sıvı bazlı yaymalara göre daha kolay fark edilir. Nükleer berraklaşma, PTK nükleuslarının formalinle fikse edilmiş

dokuda açık renkte görünmesine benzer ve çekirdeği neredeyse boş olarak gösteren bir fiksasyon artefaktına atfedilir.

PTK aspirasyonlarının %50-100'ünde, PTK alt türüne bağlı olarak, intranükleer psödoinklüzyonlar (INPI) görülür. INPI'ler en sık ve belirgin olarak 'tall cell' PTK'da görülürken, İFVPTK'da nadir veya yoktur. INPI, PTK'ya özgü değildir, MTK, anaplastik tiroid karsinomu, hyalinize trabeküler tümör ve benign tiroid nodüllerinde görülebilir. Bu nedenle, INPI'ler her zaman diğer yapısal ve nükleer özelliklerle birlikte yorumlanmalıdır. Ultrayapısal olarak, INPI'ler nükleuslara doğru uzanan, membranla çevrili sitoplazmanın küresel kitleleri şeklindedir. Gerçek bir INPI, yanındaki sitoplazmanın aynı renk ve doku özelliğini gösterir, tamamen nükleusun içinde yer alır ve tel halka gibi yoğunlaşmış kromatin keskin bir şekilde sınırlanır. Bu özellikler, INPI'leri yaygın taklitlerinden ayırmaya yardımcı olur (dejeneratif ve artefaksiyel boşluklar, fiksasyon artefaktları ve üst üste binmiş kırmızı kan hücreleri gibi).

Nükleer oluklar, PTK'nın belirleyici özelliklerinden bir diğeridir[250]. Nükleer oluklar, alkolde fiks edilmiş Papanicolaou boyalı preparatlarda daha iyi görülür. Nükleer oluklar ve INPI'ler, nükleer membranın artmış esnekliğinin bir yansımasıdır ve şekillendirilebilir hale geldiğinin göstergesidir; örneğin, bir nükleer oluk, çekirdeğin kendine katlanması sonucunda oluşur[251]. Nükleer oluklar, PTK'nın sitolojik tanısı için duyarlı bir özellik olsa da özgün değildir ve onkositik neoplaziler gibi çeşitli diğer tiroid tümörlerinde ve lenfositik tiroidit gibi non-neoplastik durumlarda görülebilir. Çeşitli çalışmalar, PTK'nın diğer lezyonlardan daha fazla nükleer oluğa sahip olduğunu göstermiştir, ancak belirli bir sayıda oluğun kesin tanıya götürebildiğini göstermemiştir. Bu nedenle, PTK tanısı koymak için yalnızca nükleer oluklara dayanmamak gerekir.

PTK'nın nükleusları bir-üç mikronükleole sahiptir ve bunlar nükleer membranın alt kenarında yer alır[249]. Perinükleer halonun PTK için çok özgün olduğu bildirilmiştir (%96). Bununla birlikte, eozinofilik nükleoller yalnızca PTK'da değil, foliküler nodüler hastalık veya foliküler tümörlerde, özellikle onkositik tipte olanlarda da gözlemlenir.

Histiositik kökenli multinükleer dev hücreler, kistik dejenerasyon olmasa bile PTK'da görülür. Yaygın olarak görülmesine rağmen, PTK için özgün değildir. Bunlar, langerhans hücreleri, lenfositler ve mast hücreleri gibi bağışıklık hücreleriyle birlikte maligniteye yanıt olarak ortaya çıkan hücrelerdir.

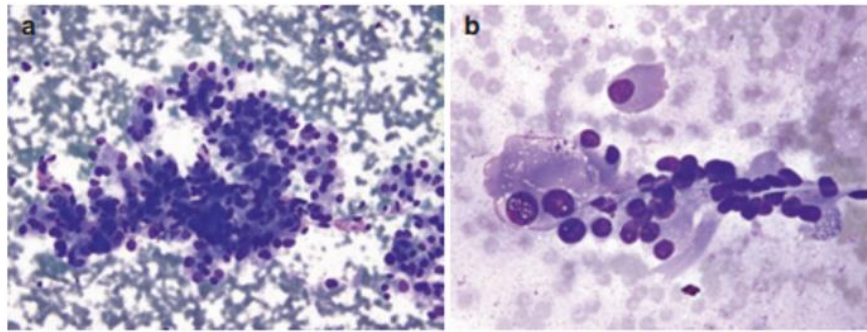
Psammom cisimcikleri (PB), PTK'nın İİA örneklerinde (vakaların %4-20'si) histolojik örneklerden (vakaların %40-60'ı) daha az sıklıkla görülür. PB tek başına (yani tümöral hücrelerle ilişkili olmadan) özgül değildir ve MTK, lenfositik tiroidit, Graves hastalığı gibi non-neoplastik durumlarda görülebilir. PB'leri anımsatan kalsifikasyonlar, onkositik tümörlerde görülür ve kolloidin kalsifikasyonunu temsil eder. İzole PB'lerin PTK için pozitif prediktif değeri %50 olmasına rağmen, PTK'nın sitolojik özellikleri ile birlikte görüldüğünde pozitif prediktif değer %100'dür[252].

Yayma zemini genellikle nispeten az miktarda kolloid içerir, ancak bazı PTK alt tipleri bol miktarda kolloide sahip olabilir. Kolloid sulu-yoğun veya pembe halat benzeri kalın liflerle birlikte yapışkan kıvamlı olabilir, bu durum "sakız" kolloid olarak adlandırılır. Zemin genellikle temiz olup, nekrotik kalıntıların varlığı PTK'da son derece nadir olup başka bir malignite ihtimalini akılda tutmalıdır. Altta yatan lenfositik tiroidit nedeniyle değişken sayıda lenfosit görülebilir. Lenfositler baskın olduğunda, 'warthin' benzeri bir PTK veya diffüz sklerozan bir PTK düşünülmelidir.

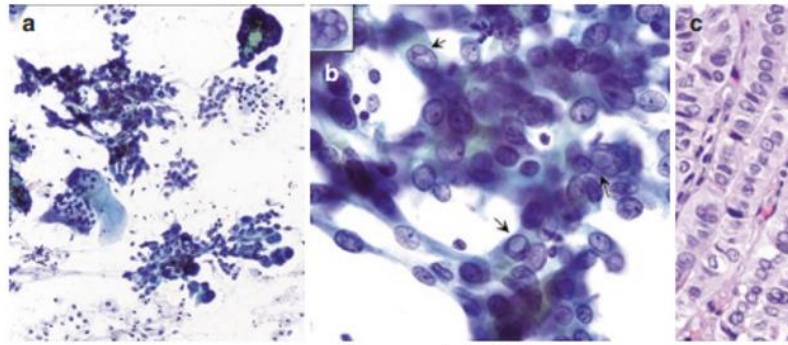
Yeterli bir örneğe sahip olduğunda, PTK'ların çoğu kolayca teşhis edilir, çünkü yukarıda tarif edilen nükleer ve yapısal değişikliklerin hepsi net bir şekilde tanımlanabilir. Bu tür vakalar güvenilir bir şekilde malign olarak yorumlanır. Bununla birlikte, bazı PTK'larda nükleer değişiklikler belirgin değildir ve fokaldır. Eğer yalnızca birkaç karakteristik PTK özelliği mevcutsa, fokalse ve foliküler hücre popülasyonu boyunca yaygın değilse veya örnek seyrek hücreliyse, kesin bir malign tanı konulamaz ve bu gibi vakalar "SFM" olarak sınıflandırılmalıdır.

2.9.7.1.2 Papiller Tiroid Karsinomu Alt Tipleri

PTK'nın önemli bir bölümü, konvansiyonel PTK'dan farklı olan çeşitli yapısal ve sitolojik özelliklere sahiptir. Tümör boyutu ve sınırlaması (kapsüllü, invaziv ve infiltratif), mimari (foliküler, makrofoliküler, solid/trabeküler ve mikropapiller), hücre tipi ve şekli (uzun, iğsi, kolumnar, onkositik, berrak hücreli ve 'hobnail'), ve ilişkili stromal bileşenler (Warthin benzeri ve fibromatozis/fasiitis benzeri stroma) dikkate alınarak ondan fazla PTK alt tipi tanımlanmıştır[253] (Şekil 2.9.7.1.2 Cibas'tan [3]).

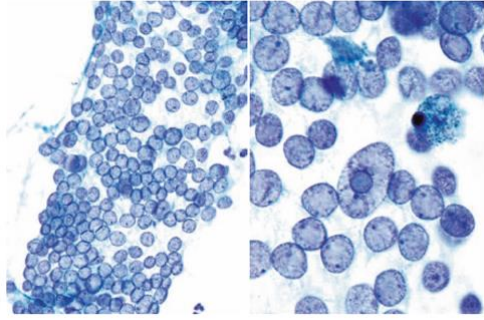


Papiller tiroid karsinomu, onkositik subtip

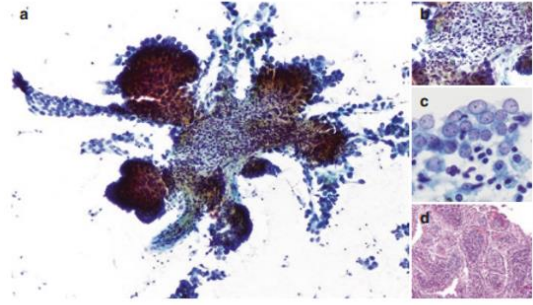


Papiller tiroid karsinomu, 'tall cell' subtip

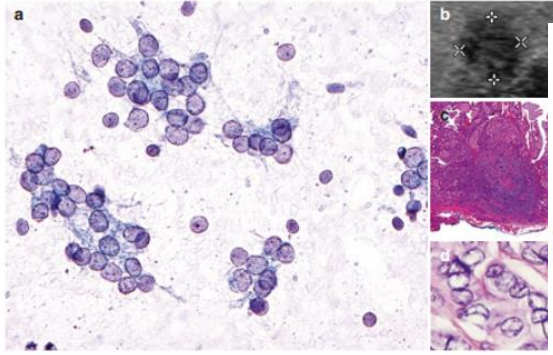
Şekil 2.9.7.1.2 Papiller tiroid karsinomu alt tipleri



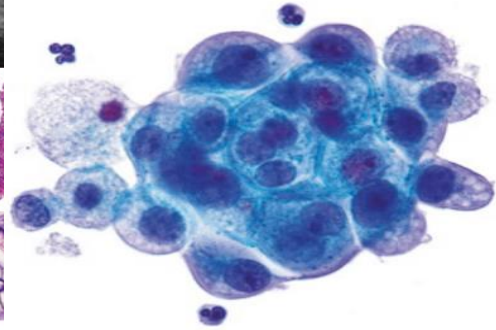
Papiller tiroid karsinomu, makrofoliküler subtip



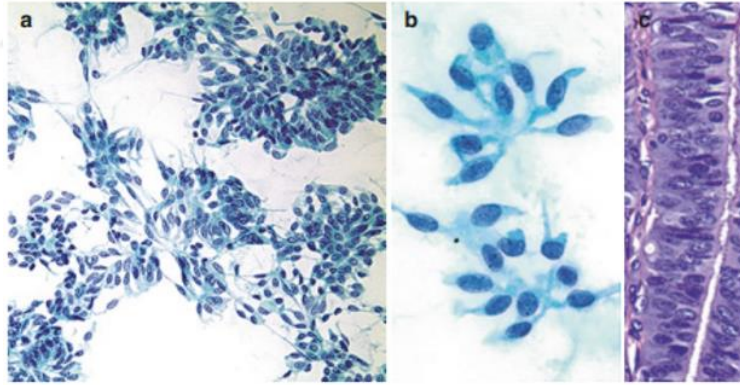
Papiller tiroid karsinomu, 'warthin' benzeri subtip



Papiller tiroid karsinomu, foliküler subtip

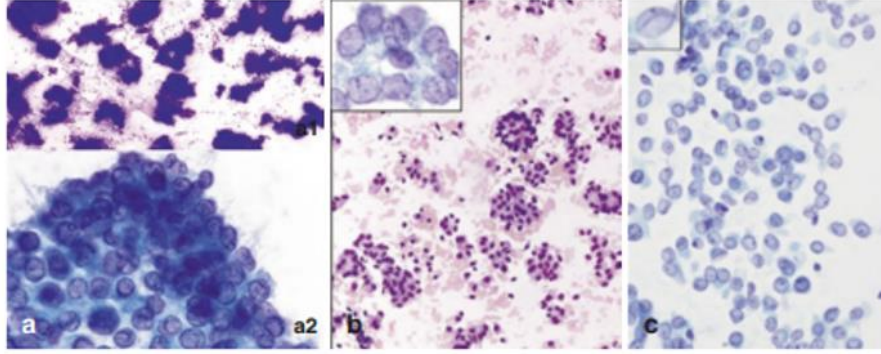


Papiller tiroid karsinomu, kistik subtip

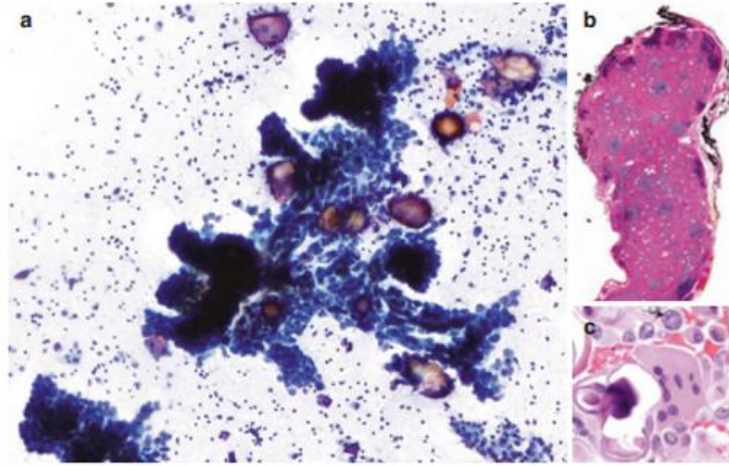


Papiller tiroid karsinomu, kolumnar hücreli subtip

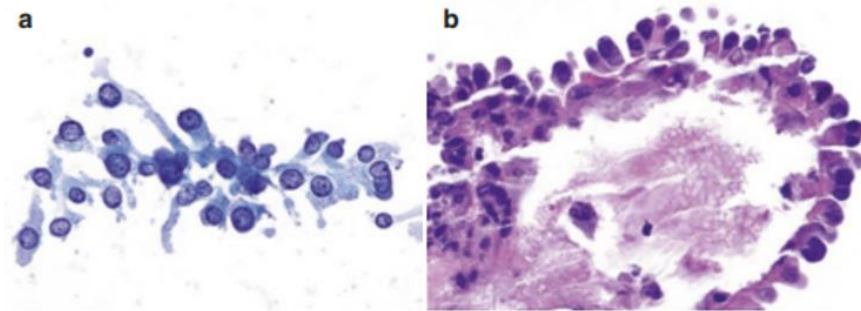
Şekil 2.9.7.1.2 Papiller tiroid karsinomu alt tipleri



Papiller tiroid karsinomu, solid/trabeküler subtip



Papiller tiroid karsinomu, diffüz sklerozan subtip



Papiller tiroid karsinomu, 'hobnail' subtip

Şekil 2.9.7.1.2 Papiller tiroid karsinomu alt tipleri

Bazı PTK alt tipleri, konvansiyonel PTK'ya göre daha agresif davranışlıyken, bazıları yavaş ilerleyen davranış sergiler[254, 255]. Kolumnar hücreli, 'hobnail' ve 'tall cell' alt tipleri, ATA ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından agresif PTK alt tipleri olarak kabul edilmektedir ve bu alt tiplerin tanısı risk stratifikasyonu ve klinik yönetimi etkilemektedir[1, 239]. Solid/trabeküler ve diffüz sklerozan alt tip kötü prognozla ilişkili olabilir, ancak veriler hala çelişkilidir. Buna karşın, non-invaziv FVPTK, neredeyse hiç metastatik veya nüks potansiyeli olmayan sakin seyirli tümör olarak kabul edilir ve bu nedenle NIFTP olarak yeniden sınıflandırılmıştır.

PTK'nın sakin ve agresif alt tipleri arasındaki ayrım, risk stratifikasyonuna katkıda bulunur ve hasta yönetimini etkiler. Ancak, yaymada kesin alt tiplere yapmak nadiren mümkün ve güvenilirdir çünkü: (1) Baskın paternden örnekleme yapılmamış olabilir (çok sayıda PTK, birden fazla patern ve/veya hücre tipine sahip yani heterojendir). (2) Bu alt tipleri tanımlayan kapsüller ve/veya vasküler invazyonun yapısal özellikleri sitolojik olarak değerlendirilemez (foliküler tiroid adenom/karsinomu gibi). (3) Bazı alt tiplerin nadir olması ve morfolojik özellikleriyle diğer alt tiplerle önemli örtüşmelere sahiptir. Bununla birlikte, bu alt tipleri konvansiyonel PTK'dan histolojik olarak ayıran yapısal ve sitolojik özellikler yaymalarda da izlenir ve çeşitli PTK alt tiplerinin fenotipik özelliklerinin farkında olmak yanlış tanı riskini azaltır. İİA sırasında PTK alt tiplerinin tanınması ve raporda belirtilmesi zorunlu değildir; ancak 'tall cell' PTK gibi daha kötü prognozlu alt tiplerin tanınması ve raporlanması uygun olur.

PTK genel olarak yavaş seyreden ve mükemmel bir prognoza sahip tiroid kanserleridir; %96'lık 5 yıl, %93'lük 10 yıl ve %90'dan fazla 20 yıl sağkalım oranları bildirilmiştir[239].

PTK tanısı alan hastalar cerrahiye yönlendirilir; PTK'nın sitolojik alt tiplendirilmesi esas olarak gerekli değildir ve genellikle tedaviyi etkilemez. Cerrahi yapılması ve cerrahinin kapsamı (lobektomi-total tiroidektomi), hastanın yaş ve genel sağlık durumuna, tümörün boyutuna ve ultrasonografik özelliklerine bağlıdır. Aktif takip, papiller mikrokarsinomlar gibi çok düşük riskli tümörleri olan hastalar (klinik olarak belirgin metastaz veya lokal invazyon olmayan, agresif hastalığa dair ikna edici sitolojik veya moleküler kanıt olmayan) ve eşlik edebilecek tıbbi veya

cerrahi sorunları tiroid cerrahisinden elde edilecek yarara daha baskın olan veya beklenen kısa bir yaşam süresi olan yüksek cerrahi riskli için anında cerrahiye alternatif bir yaklaşımdır.

Ekstatiroidal yayılımı olmayan ve lenf nodu metastazlarının klinik kanıtı olmayan (cN0) 1-4 cm çapında tiroid kanseri olan hastalarda, ilk cerrahi prosedür totale yakın/total tiroidektomi-lobektomi olabilir. Düşük riskli PTK'lar için başlangıç tedavisi olarak lobektomi yeterli olabilir, ancak tedavi ekibi hastalık özelliklerine-hastanın tercihlerine dayanarak radyoaktif iyot tedavisine olanak sağlamak veya takibi kolaylaştırmak için total tiroidektomiye seçebilir. Ekstatiroidal yayılımı olmayan ve cN0 olan mikrokarsinom (<1 cm) hastalarında cerrahi seçilirse, ilk cerrahi prosedür, karşı taraftaki lobun çıkarılmasına yönelik açık göstergeler olmadıkça lobektomi olmalıdır. Baş-boyun bölgesine önceden radyasyon tedavisi uygulanmamış, ailesel tiroid karsinomu veya klinik olarak belirlenebilir boyun lenf nodu metastazı olmayan küçük, tek odaklı, intratiroidal karsinomlar için lobektomi tek başına yeterli tedavidir[1].

2.9.7.2 Medüller Tiroid Karsinomu

Medüller tiroid karsinomu, tiroid bezinin kalsitonin üreten parafoliküler hücrelerinden (C hücreleri) köken alan malign nöroendokrin tümördür. Medüller tiroid karsinomu (MTK) nadir görülen bir hastalıktır ve yeni tanı almış tiroid karsinomlarının yaklaşık %1-2'sini oluşturur. MTK, sporadik ve kalıtsal formlarla ortaya çıkar. Sporadik MTK (%70-80) genellikle yetişkinlerde tek bir tiroid nodülü olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte, kalıtsal MTK 'lı hastalar multifokal, bilateral tiroid tümörleri geliştirir ve hastalığın görülme yaşı sendromla değişir. Bu kalıtsal sendromlar Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) tip 2A ve 2B'yi içerir. Kalıtsal izole MTK, eskiden Ailesel Medüller Tiroid Karsinomu (FMTK) olarak adlandırılan, MEN2A'nın bir varyantı olarak kabul edilir[239, 256, 257].

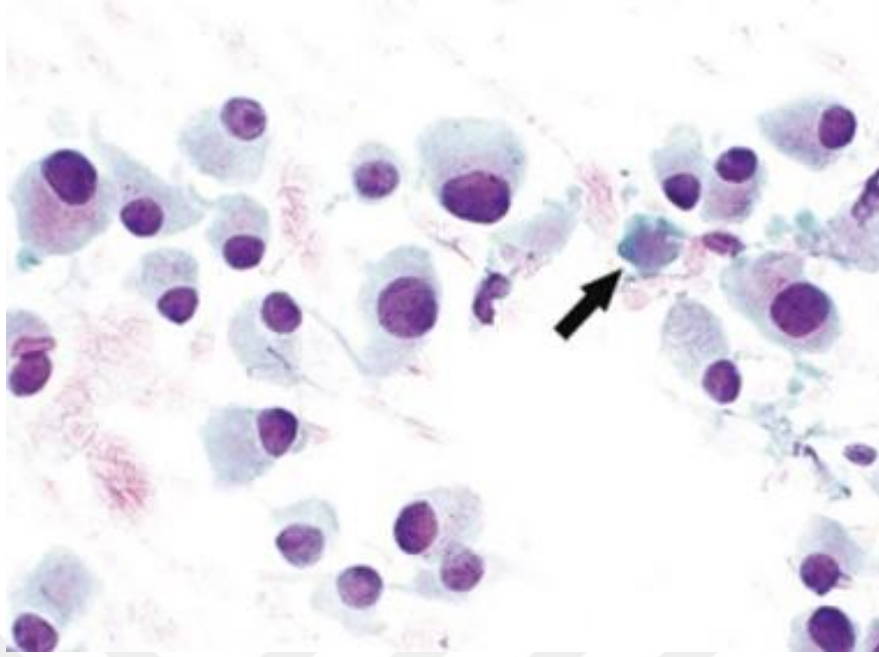
MEN2 sendromları ve kalıtsal izole MTK otozomal dominant kalıtlı ve "rearranged during transfection" (RET) genindeki 'germline' mutasyonlarıyla ilişkilidir. RET mutasyonu, kromozom 10'da kodlanan bir reseptör tirozin kinazının

sürekli aktivasyonuna yol açar. RET'in ekstraselüler bölgesindeki mutasyonlar (örneğin, kodon 609, 611, 618, 620 ve 634) ligand bağımsız reseptör dimerezasyonu yoluyla kinaz aktivasyonuna neden olurken, RET'in katalitik bölgesindeki mutasyonlar (örneğin, kodon 918) ligand veya reseptör dimerezasyonundan bağımsız olarak kinaz aktivasyonuna neden olur. Belirli patojenik mutasyonlar ile fenotip, MEN2 alt tipi, MTK'nın agresifliği, Hirschsprung hastalığı ve kutanöz liken amiloidoz gibi diğer hastalıklar arasında güçlü bir ilişki vardır. Sporadik MTK'da %56'ya kadar somatik RET mutasyonları belirlenmiştir.

Daha büyük serilerde, sporadik MTK olduğu düşünülen hastaların %1-7'sinde kalıtsal hastalığın olduğu belirlenmiş olup, bu durum MTK teşhisi konan tüm hastalarda 'germline' RET mutasyon testinin önemli olduğunu vurgulamaktadır. Kalıtsal izole MTK vakalarında 'germline' tirozin protein kinaz Met (MET) mutasyonunun da rol oynadığı gösterilmiştir[258-264].

Medüller tiroid karsinomu tipik sitomorfolojik bulgular, karakteristik immünofenotip ve değişken stromal amiloid birikimi sergiler (Şekil 2.9.7.2 Cibas'tan [3]). MTK çeşitli paternler, hücre şekilleri ve sitoplazmik özellikler gösterebilir ve bu durum papiller (veya psödopapiller), foliküler, dev hücreli, iğsi, küçük hücreli ve nöroblastom benzeri, paragangliom benzeri, onkositik, berrak hücreli, anjiyosarkom benzeri, skuamöz hücreli, melanin üreten ve amfikrin (müsin üreten) gibi birçok MTK varyantının tanımlanmasına yol açmıştır[265].

MTK'nın herhangi bir özel varyantının tanınması ve raporlanması klinik yönetim için önemli değildir. Bununla birlikte, morfolojik heterojenite, tümörün sitomorfolojik değerlendirmesinde teşhis zorluklarına yol açar[266].



Şekil 2.9.7.2 Medüller tiroid karsinomu yayması

Tek tek dağılmış plazmositoid-poligonal hücreler, granüler ("tuz ve biber") kromatin ve küçük/belirsiz nükleoller gösterir. Amiloid birikimi izlenebilir(ok) (sıvı yayma, Papanikolau boyası).

Tiroid İİA örneklerinde medüller tiroid karsinomu tanısı için kullanılan kriterler şunlardır:

Aspiratlarda orta-belirgin hücresellik görülür. İzole hücreler ve sinsityum benzeri kümeler oluşturan hücreler değişken oranlarda izlenebilir. Hücreler plazmositoid, poligonal, yuvarlak ve/veya iğsi şekilli olabilir. Neoplastik hücreler genellikle hafif-orta derecede pleomorfizm gösterir. Nadir durumlarda, aberran dev hücreler görülebilir; bu hücreler dev hücreli varyantta sayıca fazladır. Nükleuslar yuvarlak, oval olup genellikle eksantrik bir konumda bulunur ve ince-kaba granüler ("tuz ve biber") kromatin içerir. Binükleasyon sık görülür. Nükleoller genellikle belirsizdir, bazı hücrelerde fokal olarak belirgin olabilir. İntranükleer psödoinklüzyon gözlenebilir. Nükleer oluklar yoktur. Tümör hücrelerinin sitoplazması granüler ve miktarı değişkendir. Nadir durumlarda sitoplazmik melanin pigmenti görülebilir.

Amiloid genellikle bulunur ve yoğun, amorf bir materyal olarak görünür (kalın kolloid gibi). Romanovski boyalarında mor renklidir. Papanicolaou boyalarında soluk yeşil-eozinofilik boyanır. Sıvı bazlı yaymalarda ince sitoplazmik vakuolizasyon belirgindir.

Tümör hücreleri kalsitonin, CEA, nöroendokrin belirteçler (kromogranin, sinaptofizin) ve TTF-1 ile güçlü bir şekilde immünoreaktiftir. PAX8 (poliklonal antikor) için immünoreaktivite değişkenlik gösterir; monoklonal PAX8 antikoruna negatiftir[267]. Bu hücreler tiroglobulin için negatiftir.

MTK tanısı konulduktan sonra, preoperatif çalışmalara boyun ultrasonu, serum kalsitonin ve CEA ölçümü dahil edilmelidir. Metastatik hastalığın klinik veya laboratuvar belirtileri olan hastalarda sistemik görüntüleme çalışmaları gerekir. ‘Germline’ RET mutasyonları için genetik test yapılmalı ve herediter MTK’lı hastalar, tiroid cerrahisinden önce feokromositom ve hiperparatiroidizm açısından değerlendirilmelidir. Feokromositomu olan hastalarda, alfa/beta-adrenerjik blokaj ve adrenal tümörün rezeksiyonu yapılmalıdır. Medüller tiroid karsinomu için cerrahi tedavi genellikle total tiroidektomi ve santral lenf nodu diseksiyonudur. Görüntüleme çalışmaları ve serum kalsitonin düzeylerine bağlı olarak lateral servikal lenf nodu diseksiyonu da yapılabilir[264].

2.9.7.3 Yüksek Dereceli Foliküler Hücre Kökenli Non-Anaplastik Tiroid Karsinomu

Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasında, az diferansiye tiroid karsinomu ile diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu aynı grupta "Foliküler hücre kökenli non-anaplastik karsinomlar, yüksek dereceli" başlığı altında yer almaktadır.

Bu durum nekroz ve yüksek mitotik aktivite gösteren non-anaplastik tiroid karsinomlarının iyi diferansiye tiroid karsinomları (foliküler, papiller veya onkositik) ve anaplastik tiroid karsinomlarından farklı olarak ara grupta sayılabilecek agresif bir klinik davranış sergilediğini gösteren çalışmaların sonucudur.

Geçmişte, yüksek mitotik aktivite ve tümör nekrozu, PDTC'nin histolojik tanısı için gerekli kriterler olarak kabul ediliyordu. Bir tümörün PDTC olarak kabul edilebilmesi için tümörlerin solid, trabeküler ve/veya insüler paterne sahip olması gerekmektedir; ayrıca aşağıdaki özelliklerden en az birinin varlığı gerekmektedir (Turin kriterleri olarak bilinir): 10 büyük büyütme alanında 3'ten fazla mitoz, tümör nekrozu ve katlanmış görüntüde nükleuslar.

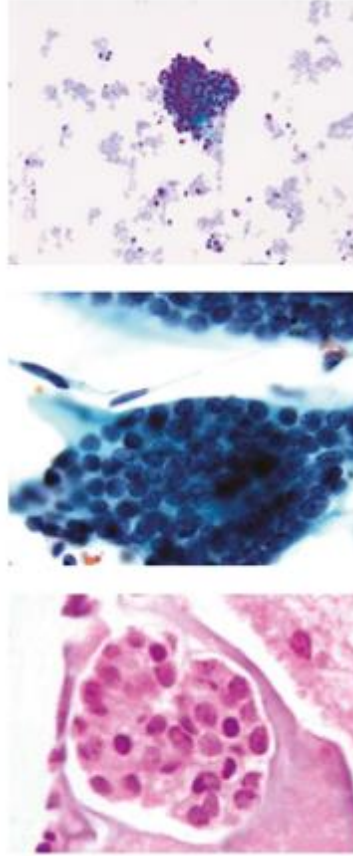
DHGTC, yüksek mitotik aktivite-nekroz gösteren ve papiller/foliküler yapının hala mevcut ve belirgin olduğu karsinomlardır (genellikle PDTC'de bu yapısal özellikler eksik olup solid, trabeküler ve insüler özellikler yaygındır).

PDTC ve DHGTC nadir maligniteler olup, tüm tiroid kanserlerinin %1-6,7'sini oluşturur. Bu tümörler lokal nüks ve bölgesel lenf nodlarına metastaz yapma eğilimindedir bunun yanında radyoaktif iyot tedavisine yanıt vermez. PDTC ve DHGTC'li hastaların genel sağkalımı %50-56 arasında değişir[67, 73, 239, 268-274].

PDTC'nin klasik formu, "hücresel yuvalar" veya ince bir fibröz-vasküler sınır ile çevrili hücre grupları ile karakterize 'insüler tip'tir. Bu haliyle PDTC, papiller tiroid karsinomunun geleneksel nükleer özelliklerini taşımaz ve az diferansiye özelliklerin varlığıyla (nekroz, mitoz veya düzensiz nükleer membranlara sahip küçük, yuvarlak

hiperkromatik nükleuslar) iyi diferansiye tiroid neoplazilerinden ayırt edilir[272]. Tümör hücrelerinin sitoplazma miktarı ve yapısı değişebilir, bazı durumlarda onkositik özellikler gözlenebilir (**Şekil 2.9.7.3.1** Cibas'tan [3]). Çoğu PDTC, sınırlı pleomorfizm gösteren malign hücrelerin monoton bir popülasyonunu içerirken, bazıları daha büyük ve pleomorfik hücrelerle karakterizedir.

Bununla birlikte, andiferansiye (anaplastik) tiroid karsinomunda görülen şiddetli anaplazi yoktur. Belirgin pleomorfizm olduğu durumlarda, andiferansiye (anaplastik) tiroid karsinom tanısı akla gelmelidir.

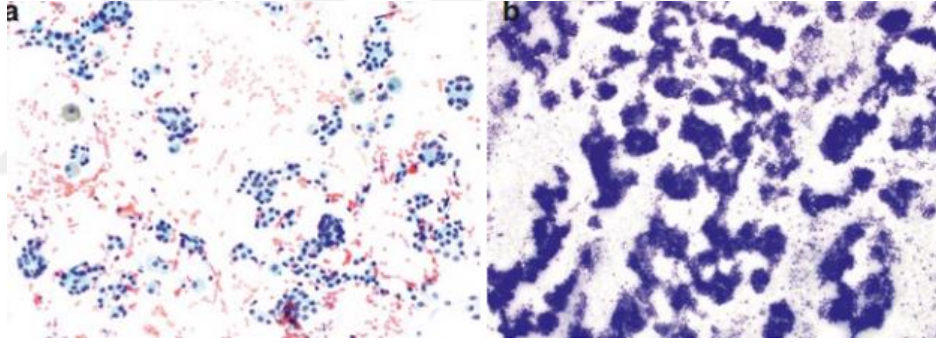


Şekil 2.9.7.3.1 Az diferansiye tiroid karsinomu yaymaları

DHGTC papiller tiroid karsinomunun konvansiyonel nükleer özelliklerini ve korur ancak nükleer büyüme ve/veya pleomorfizm ile nekroz gibi daha atipik hücresel özellikler de gösterir. İyi diferansiye tiroid karsinomlarında neredeyse hiç izlenmeyen mitotik figürler, DHGTC'de daha sık görülür.

Bu tümörün sitomorfojik tanı kriterlerine genel olarak baktığımızda şunlarla karşılaşırız:

Hücreden zengin preparatlar, PDTC morfolojisini düşündüren insüler, solid veya trabeküler patern gösterir. Az miktarda sitoplazması olan, bazen plazmositoid veya onkositik özelliklere sahip foliküler hücre popülasyonu vardır ve mikrofoliküller halinde düzenlenmiştir. Hücreler yüksek nükleositoplazmik orana sahiptir ve değişken nükleer atipi gösterir. Kolloid genellikle yoktur. Apoptoz, mitotik aktivite, nekroz ve nekrotik debrisler mevcuttur (Şekil 2.9.7.3.2 Cibas'tan [3]).



Şekil 2.9.7.3.2 Yüksek dereceli tiroid karsinomu yayması

Baskın olarak homojen hücre popülasyonu plazmositoid görünüm sergilediğinde, immünohistokimya ile medüller tiroid karsinomu veya metastazları dışlamak yararlı olabilir.

PDTC sıvı bazlı yaymalarda konvansiyonel yaymalara benzer sitomorfolojiyi sergiler ve tipik olarak yüksek nükleositoplazmik orana sahip hücre popülasyonu ile fokal nükleer atipi içerir.

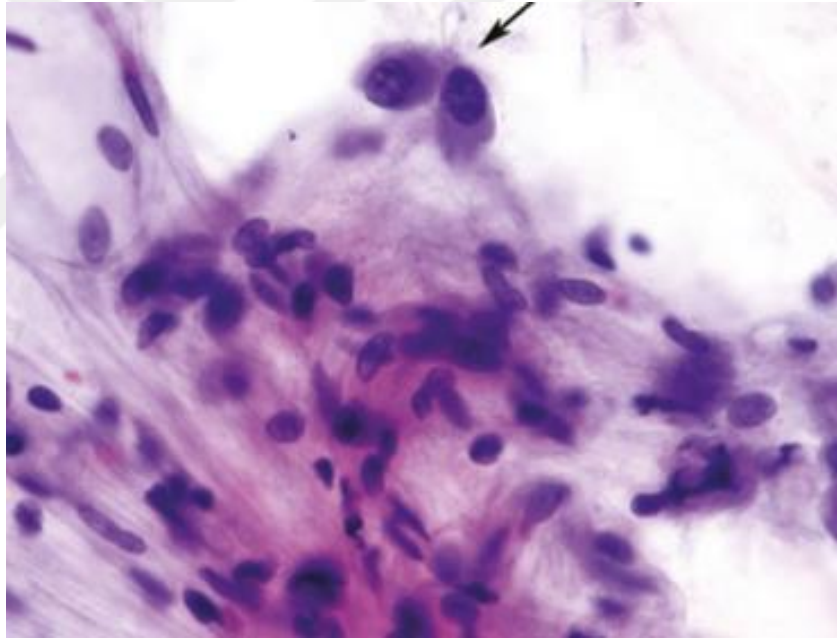
Yüksek dereceli foliküler hücre kökenli tiroid karsinomları, kötü klinik prognozları ve radyoaktif iyot dirençleri nedeniyle iyi diferansiye tiroid karsinomlarından daha agresif yönetilir. Bu tümörlerin standart tedavisi, total tiroidektomi ve boyun bölgesindeki lenf nodlarının çıkarılmasıdır. Bu kapsamlı cerrahi yaklaşım, nüks riskini en aza indirmeyi ve hastaların takip sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlar.

2.9.7.4 Andiferansiye (Anaplastik) Tiroid Karsinomu

Andiferansiye (Anaplastik) Tiroid Karsinomu (UTC), epitel kökenli, yüksek dereceli, pleomorfik bir malignitedir ve epitelioid-iğsi hücre özellikleri gösterir. Tiroid kanserlerinin %5'ten azını oluşturur ve en kötü prognoza sahiptir. Hastaların çoğu, başlangıçtan itibaren 6 ay-1 yıl içinde hastalığa yenik düşer ve bu genellikle boyundaki hayati yapılara tümör infiltrasyonu sonucu olur. UTC ilişkili karakteristik klinik özellikler vardır. Bu tümörler 50 yaşın altındaki bireylerde nadiren görülür (<%10) ve kadınlarda daha yaygındır (2-4:1). Hastalar sert, nodüler bir tiroid bezine sahip olup hızla büyüyen bir kitleyle hastaneye başvururlar. UTC'li hastaların yarısı nefes darlığı, yutma güçlüğü, ses kısıklığı ve/veya ağrıya neden olan önemli boyun yapılarına kompresyona bağlı şikayetler bildirir. Hastaların 1/4'lük kısmı ise lenf nodu ve/veya uzak metastazlarla (en sık akciğerlere) başvurur. Uzun süredir devam eden guatr öyküsü ve tiroid fonksiyon testlerinin geniş tiroid bez tahribatına rağmen ötiroidiği göstermesi yaygındır[67, 275-280].

UTC sitomorfolojik tanı kriterleri ise şunlardır:

Aspiratlar değişken hücre yoğunluğu gösterir, ancak genellikle orta-belirgin derecede hücrelidir. Neoplastik hücreler izole veya değişen boyutlarda gruplar halinde düzenlenmiştir. Hücreler epitelioid (yuvarlak-poligonal) ve/veya iğsi şekilli olup küçük boyuttan dev hücrelere kadar değişir. "Plazmositoid" ve "rabdoid" hücre şekilleri görülebilir. Nükleuslarda büyüme, düzensizlik, aşırı pleomorfizm, kromatin kümeleşmesi ve berraklaşma, belirgin düzensiz şekilli nükleoller, intranükleer psödoinklüzyonlar, ekzantrik nükleer yerleşim ve multinükleasyon görülür. Nekroz, yoğun inflamasyon (çoğunlukla nötrofiller, "abse benzeri") ve/veya fibröz bağ dokusu bulunabilir. Mitotik şekiller genellikle sayıca fazla ve bazıları anormaldir. Osteoklast benzeri dev hücreler (non-neoplastik) belirgin olarak görülebilir (Şekil 2.9.7.4 Cibas'tan [3]).



Şekil 2.9.7.4 Andiferansiye (Anaplastik) Tiroid Karsinomu yayması

Zengin fibröz doku içeren tümörlerden alınan örnekler düşük hücre yoğunluğuna sahip olabilir. Eğer hücreler belirgin nükleer atipi göstermiyorsa (ok), kesin tanı koymak zor olabilir. Klinik korelasyon önemlidir (sıvı yayma, Papanikolau boyası).

UTC hastalarının genel sağkalımı 20 yıldan fazla bir sürede önemli ölçüde değişmemiştir. Hastaların yaklaşık beşte biri hastalık sürecinde hava yolu tıkanıklığı nedeniyle trakeostomi gerektirmektedir.

Tam cerrahi rezeksiyon, tümörün küçülmesi yoluyla rezektabiliteyi artırmak için preoperatif radyoterapi ve/veya kemoterapiyle birlikte optimal tedavi stratejisidir. Radyoaktif iyot ile baskılama, UTC tedavisinde etkisizdir. Potansiyel bir tedavi sağlanamayan durumlarda, cerrahi yoluyla tümör yükünün azaltılması, postoperatif radyasyon ve/veya kemoterapinin etkinliğini kolaylaştırır. Bu tedavilere dayanabilecek kadar sağlıklı olan hastalarda sağkalım süresi daha uzundur. Daha genç (<45 yaş) ve yaygın ekstrasitroidal yayılım veya metastazları olmayan küçük tümörlere sahip hastaların sağkalım süresi daha uzundur. Moleküler hedefe yönelik ve immün kontrol noktası inhibitörleri gibi tedaviler UTC'nin yönetiminde umut vaat etmektedir.

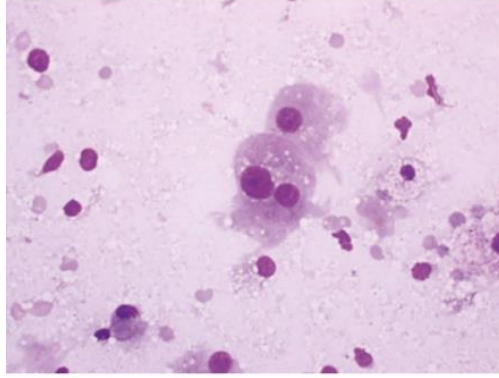
Moleküler veya immünohistokimyasal boyama ile tespit edilen BRAF V600E mutasyonunun varlığı, BRAF/MEK inhibisyonu tedavisi için yol gösterici olabilir. Yüksek tümör mutasyon yükü (>10 mutasyon/Mb), yüksek PD-L1 ifadesi ve mikrosatellit instabilite değerlendirmesi, immün kontrol noktası inhibitörü tedavisi için seçimi destekler. ALK, NTRK veya RET gibi gen füzyon olaylarının izlenmesi, tedavide kullanımı açısından önem taşımaktadır[276, 277, 279-281].

2.9.7.5 Metastatik Tümörler, Lenfomalar ve Tiroidin Nadir Tümörleri

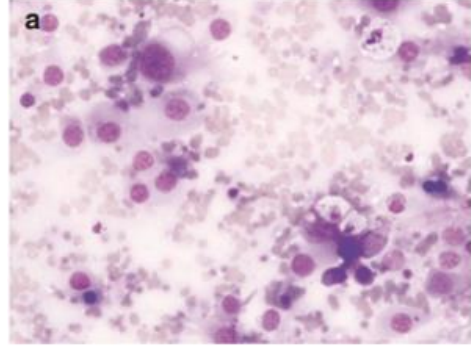
Uzak organ metastazları ve komşu organlardaki tümörlerin doğrudan yayılımı, tiroid nodülü İİA örneklerinde nadir görülen ancak tanınması önemli olan durumlardır. Bazen tiroid metastazı uzak bir primer kanserin ilk belirtisi olabilir. Tiroidi etkileyebilen yakındaki yapıların tümörleri, farenks, larenks, özofagus, mediasten ve bölgesel lenf nodlarının tümörlerini içerir.

Klinik olarak tiroid metastazı yapan en yaygın tümörler akciğer, meme, deri (özellikle melanom), kolon ve böbrek kanserleridir (**Şekil 2.9.7.5.1** Cibas'tan [3]). Bu kanserlerin sıklığı cerrahi serilerde ve otopsi serilerinde değişir (%2,7-4).

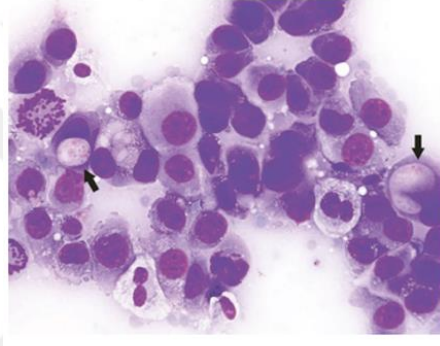
Metastazlar, mikrometastazları da içerecek şekilde otopsilerin %10'unda bulunur. Metastatik karsinomlar genellikle üç farklı şekilde ortaya çıkar: (1) çapı 2 mm'den küçük çok sayıda nodül; (2) tek büyük nodül ve (3) diffüz tutulum. Küçük nodüller varsa, neoplastik hücreler benign foliküler epitelyal hücrelerle karışık izlenir. Rutin ve özel boyalar ile tiroidin primer neoplazilerinden ayırım genellikle mümkündür, ancak klinik öykü ve radyolojik uyum da bu konuda çok yardımcıdır.



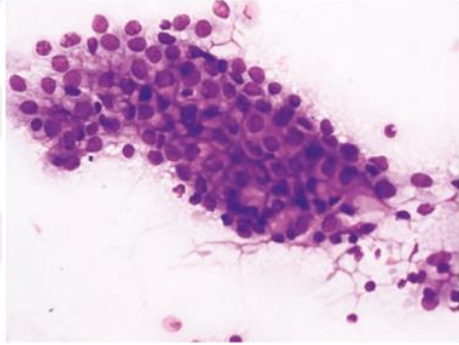
Metastatik renal hücreli karsinom



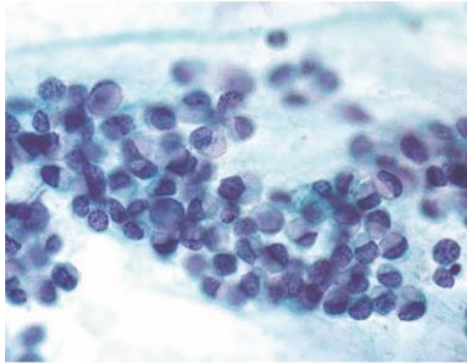
Metastatik malign melanom



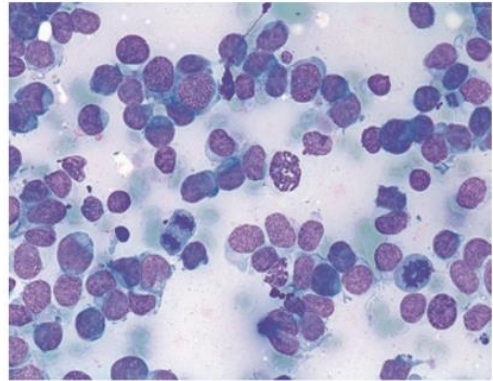
Metastatik meme karsinomu



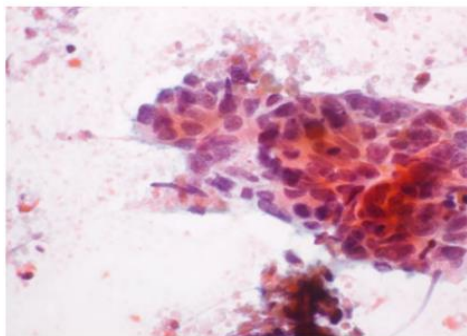
Metastatik akciğer adenokarsinomu



Metastatik gastrik taşlı yüzük hücreli tümör



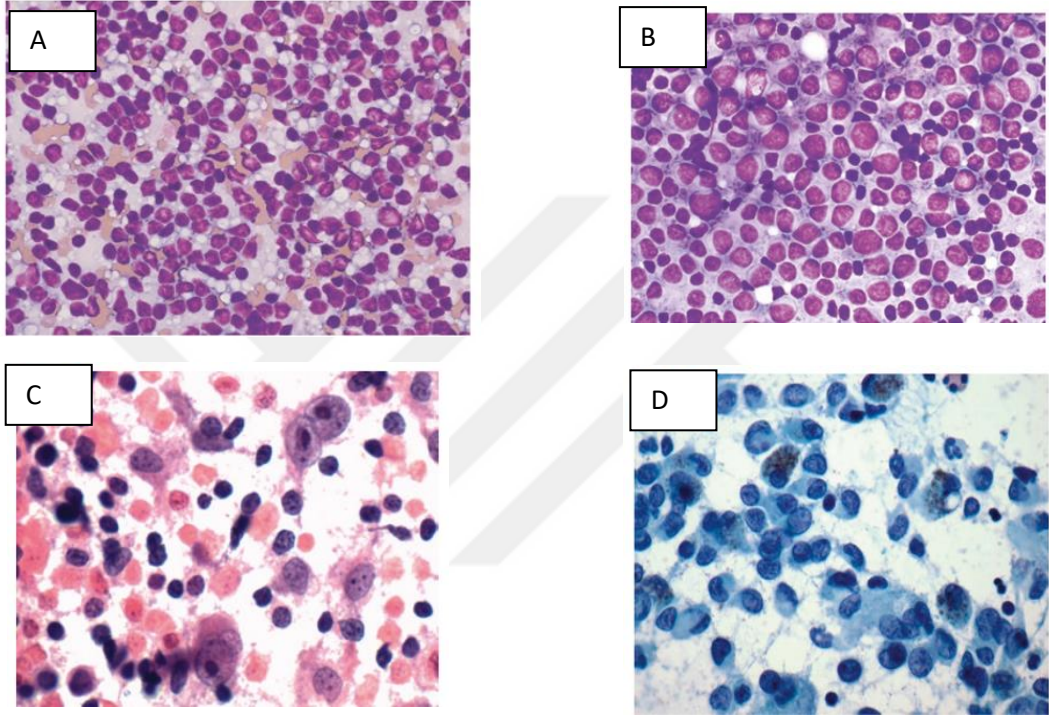
Metastatik merkel hücreli karsinom



Metastatik kolorektal adenokarsinom

**Şekil 2.9.7.5.1 Tiroidin
metastatik tümörlerine ait
yaymalar**

Malign lenfomalar tiroidin primer maligniteleri olarak ortaya çıkabilir, ancak sistemik hastalığın bir belirtisi olarak da tiroid bezini tutabilir. Çoğu primer tiroid lenfoması B hücre kökenlidir. Lenfomalar tiroid neoplazilerinin yaklaşık %5'ini oluşturur ve genellikle Hashimoto tiroiditi ile ilişkilidir. Tiroidin primer tümörleri olarak plazma hücre neoplazileri, Hodgkin lenfoma ve Langerhans hücreli histiyositoz nadir olsa da görülebilir (Şekil 2.9.7.5.2 Cibas'tan [3]) [282-289].



Şekil 2.9.7.5.2 Tiroidin hematolenfoid malignitelerine ait yaymalar

A-Tiroidin primer MALT lenfoması. Küçük nükleoller ve granüler kromatin içeren homojen orta büyüklükte hücrelerin bol miktarda bulunduğu görülüyor (smear, Diff-Quik boyama).

B-Tiroidin diffüz büyük B-hücreli lenfoması. Smear hücreden zengin bir yapıya sahiptir ve çoğunlukla çekirdekleri normal lenfositlerden üç-beş kat büyük olan atipik lenfoid hücrelerden oluşur (smear, Diff-Quik boyama).

C-Tiroid Hodgkin lenfoması. Hücreler farklı boyutlardadır ve Reed-Sternberg hücrelerinin özelliklerini taşıyan dağınık, çok büyük, binükle ve multinükleer hücreler içerir (smear, hematoksilen ve eosin boyama).

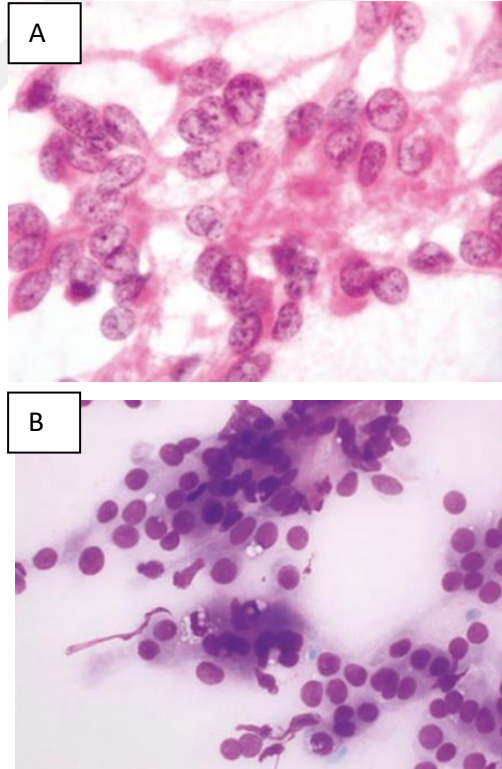
D-Tiroidin Langerhans hücreli histiyositozu. Neoplastik hücreler değişik şekilli çekirdeklere sahiptir, bazıları kıvrılmış çekirdekler olup, bunlar papiller karsinomun karakteristik nükleer oluklarını taklit eder. Hemosiderin yüklü makrofajlar da bulunmaktadır. Eozinofiller smearın diğer bölgelerinde belirgindir (smear, Papanicolaou boyama).

Tiroidin nadir tümörlerine baktığımızda paragangliom, mukoepidermoid karsinom, eozinofilili sklerozan mukoepidermoid karsinom (SMECE), sekretuar karsinom, ektopik timoma, timüs benzeri diferansiyasyon gösteren işçi hücreli tümör (SETTLE) başlıcaları olarak sayılabilir (Şekil 2.9.7.5.3 Cibas'tan [3]).

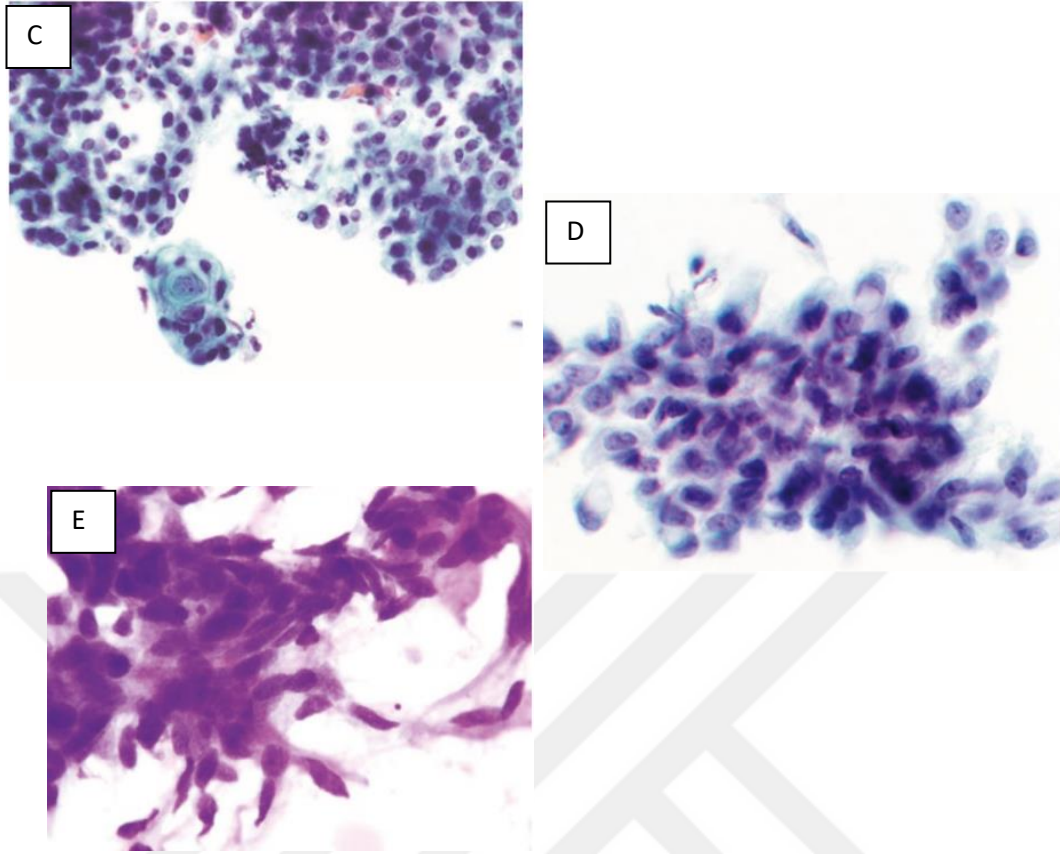
Hasta yönetiminde tiroid metastazları için İİA sonucu tiroid metastazına kesin bir şekilde işaret ediyorsa genellikle cerrahi gerekli değildir ve sonuçlar metastatik hastalık açısından şüpheli ise de genellikle cerrahi gerekli olmaz.

Tiroidin Hodgkin lenfomasında genellikle cerrahi eksizyon ve kemoterapiyle birlikte radyasyon tedavisi gerekebilir. Tiroidin non-Hodgkin lenfoması için ise genellikle kombinasyon tedavisi (cerrahi, radyasyon tedavisi ve kemoterapi gibi iki veya daha fazla tedavi yöntemi) tercih edilen yaklaşımdır[290].

Nadir görülen primer tiroid tümörlerinde ise genellikle cerrahi eksizyon (lobektomi veya totale yakın tiroidektomi) gereklidir.



**Şekil 2.9.7.5.3 Tiroidin nadir görülen tümörlerine
ait yaymalar**



Şekil 2.9.7.5.3 Tiroidin nadir görülen tümörlerine ait yaymalar

A-Tiroid paragangliomu. Soluk tel şeklinde sitoplazmaya sahip hücrelerden oluşan mikrofolikül benzeri yapılar içerebilir (smear, hematoxilen ve eosin boyama).

B-Tiroidin mukoepidermoid karsinomu hücrelerin tabakalar ve kümeler halinde görüldüğü, bazıları vakuolize ve diğerleri epidermoid görünüme sahiptir (smear, Diff-Quik boyama).

C-Eozinofilili sklerozan mukoepidermoid karsinom (SMECE). Bu tümör çoğunlukla intermediyer (keratinizasyon göstermeyen, olgunlaşmamış, küboidal skuamöz hücreler) hücrelerden oluşur. Küçük bir skuamöz inci de bulunmaktadır (ThinPrep, Papanicolaou boyama).

D-Tiroidin sekretuar karsinomu. Hücreler burada görüldüğü gibi gruplar halinde ve izole hücreler olarak düzenlenmiştir. Bazı hücrelerin belirgin büyük sitoplazmik boşlukları bulunmaktadır (ThinPrep, Papanicolaou boyama).

E-Tiroid bezinin timoması. A tipi timomalar, genellikle sınırlı sitoplazması olan ve ince granüler kromatin içeren iğsi nükleusları olan hücre gruplarını ve lenfositleri taşır (sıvı preparat, Diff-Quik boyama).

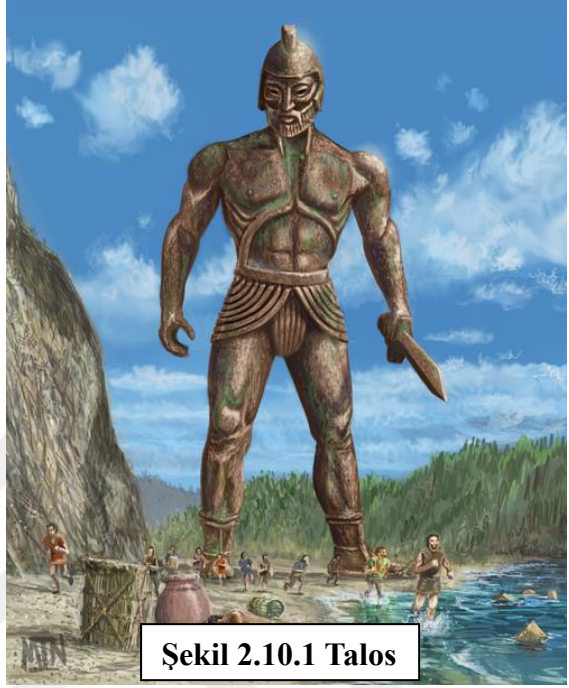
2.10 Yapay Zekâ Kavramı

Yapay Zekâ (YZ), bir bilgisayarın minimal insan müdahalesiyle akıllı davranışları modellemesini ifade eden genel bir terimdir.

Yapay Zekâ teknolojisi, endüstri, hükümet ve bilim dahil birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bazı öne çıkan uygulamalar ise şunlardır: gelişmiş web arama motorları (Google Arama), video öneri sistemleri (YouTube, Amazon ve Netflix tarafından kullanılanlar), insan konuşmasını anlama yazılımları (Google Asistan, Siri ve Alexa), otonom araçlar (Waymo gibi), üretken ve yaratıcı araçlar (ChatGPT gibi) ve strateji oyunlarında oyun analizi yapan yazılımlar (satranç ve Go gibi).

Yapay zekâ (YZ) tarihi antik çağda başlamış ve ustaları tarafından zekâ veya bilinçle donatılmış yapay varlıkların efsaneleri, hikayeleri ve söylentileriyle şekillenmiştir. Modern YZ'nin ortaya çıkışı ise insan düşünme sürecini sembollerin mekanik manipülasyonu olarak tanımlayan filozoflara dayandırılabilir. 1940'larda programlanabilir dijital bilgisayarın icadı ile matematiksel akıl yürütmenin soyut özüne dayanan bir makine ilk kez ortaya konmuştur. Bu cihaz ve arkasındaki fikirler, bilim insanlarını ciddi bir şekilde bir elektronik beyin inşa olasılığını tartışmaya teşvik etmiştir.

Yapay zekâ kavramından ilk kez bahsedebileceğimiz yer tarih öncesi dönemlerdir. Bu anlatılardan birisinde Yunan mitolojisine göre Talos, bronzdan yapılmış bir devdi ve Girit adasının koruyucusu olarak biliniyordu (Şekil 2.10.1 [291]). Talos, bir gün içinde ada çevresinde üç tur atıp bu sırada adaya yaklaşmak isteyen istilacı gemilere kaya atarak onları batırıyordu. Bu anlatıya göre Talos belli bir işlevi yapmak üzere programlanması ve sonrasında kendi haline bırakılmasıyla modern anlamda bir yapay zekâ uygulaması olarak nitelendirilebilir. Bir zaman sonra da Argonot halkı adaya ayak basmak için Talos'un ayak bileğine yakın bir tıpayı çıkararak canlılık veren sıvının boşalmasını sağlayıp onu işlevsiz bırakması da herhangi bir elektronik cihazın fişini çekerek yani elektrik akışını keserek kapatmakla oldukça benzerdir.



Şekil 2.10.1 Talos

Yapay zekanın gelişiminde, otomat ve insan benzeri figürlerin yaratılmasının büyük bir önemi vardır. Bugün otomat ve insan benzeri figürlere 'robot' desek de 'robot' terimi, ilk olarak yazar Karel Čapek'in 1921 tarihli "R.U.R." (Rossum'un Uluslararası Robotları) oyununda Çekçe 'robota' olarak kullanılmıştır. Bu oyununda Čapek biyosentetik makinelerin işçi olarak kullanıldığı bir fabrikayı anlatmaktadır (Şekil 2.10.2 [292]) [293]. Yukarıda bulunan anlatıda bahsedilen Talos da bu özellikleriyle rahatlıkla antik bir 'robot' olarak nitelenebilir.



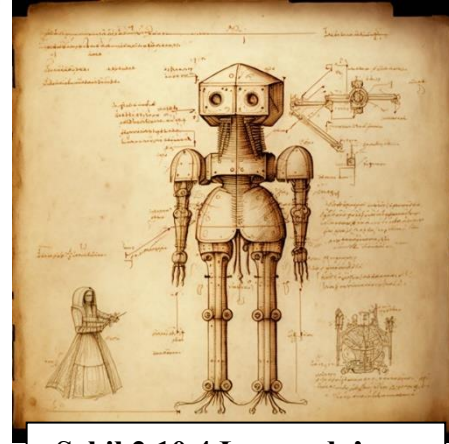
Şekil 2.10.2
Rossum'un
Uluslararası
Robotları



**Şekil 2.10.3 Cezeri'nin
içecek dolduran robotu**

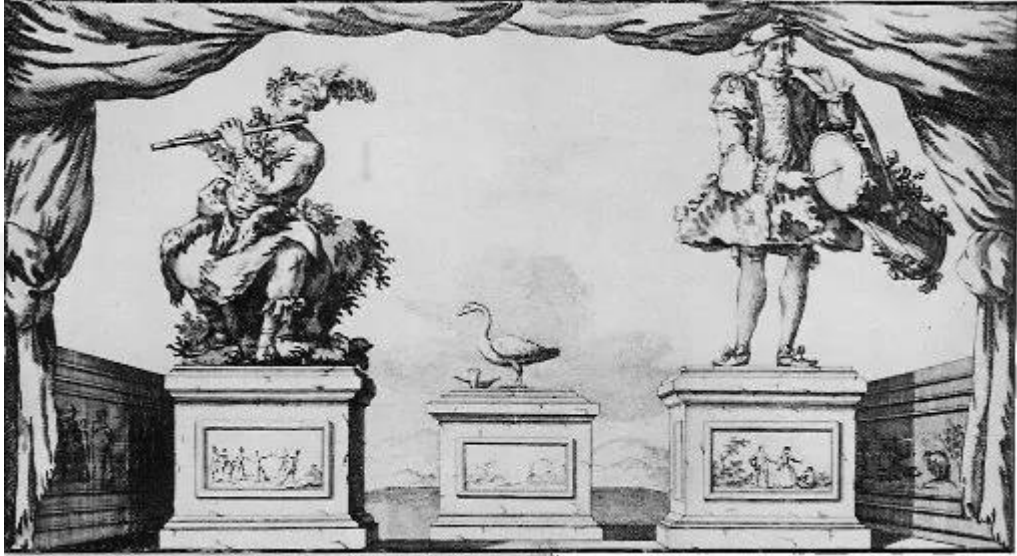
İnsanlar tarafından fiziksel olarak yapılmış robotlara baktığımızda ilk örnek, üçüncü yüzyılda Çin'de, mekanik mühendis Yan Shi'nin, deri, ahşap ve yapay organlardan yapılmış mekanik bir figürü Zhou İmparatoru Mu'ya sunduğu zaman ortaya çıkmıştır. On ikinci yüzyılda, İslam Altın Çağı'nda yaşamış Cezeri'nin yapmış olduğu zil alabilen insan figürü, içecek dolduran ocuk figürü de bu robotlara örnek verilebilir (Şekil 2.10.3 [294]).

Rönesans dönemine baktığımızda, Leonardo da Vinci, insan anatomisini detaylı bir şekilde inceleyerek kendi insan benzeri robotunu tasarladı. Da Vinci'nin robotu, kalkıp oturabilen, kollarını sallayabilen ve başını çevirebilen, makaralar ve kablolar aracılığıyla çalışan bir şövalye robotuydu (Şekil 2.10.4 [295]) [296].



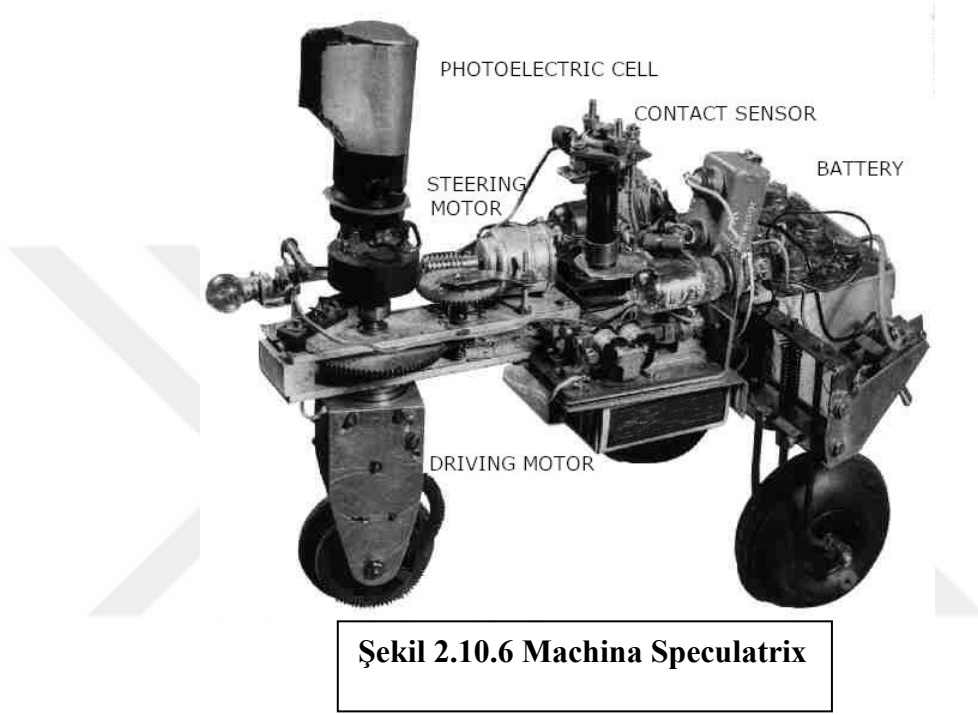
**Şekil 2.10.4 Leonardo'nun
robot izimleri**

Robotların evriminin, mekanik gerçekçi tasarımıyla devrim niteliğinde kabul edilen ilk robot olan "Flüt Çalan" ile yön değiştirdiği söylenebilir. Bu robot, 18. yüzyılda Fransız mucit Jacques de Vaucanson tarafından tasarlanan repertuarında 12 şarkı bulunan ve flüt alabilen bir mekanizmaya sahip yenilikçi bir "otomat"tı (**şekil 2.10.5** [297]).



şekil 2.10.5 Jacques de Vaucanson'un robotlarını gösteren bir çizim

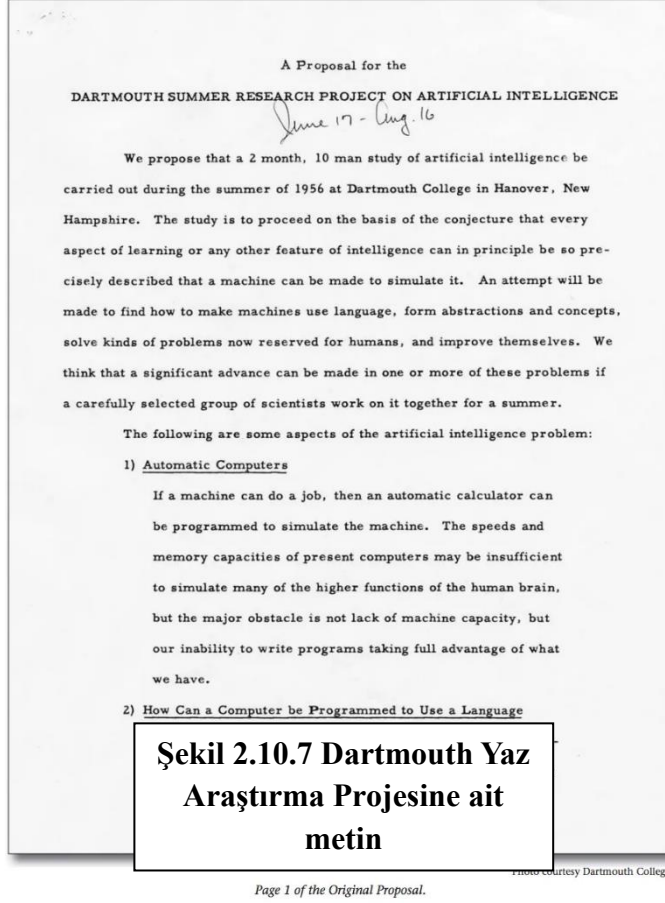
İki yüzyıl sonra, William Gray Water, 1948'de ilk elektronik otonom robot olan 'Machina Speculatrix'i yarattı. Amacı, beyin işlevlerinin nasıl oluştuğunu göstermekti. Bu robotla, birkaç "beyin hücresi" arasındaki bağlantının çok karmaşık davranışlara yol açabileceğini ortaya koydu (Şekil 2.10.6 [298]).



Şekil 2.10.6 Machina Speculatrix

20. Yüzyıla geldiğimizde, John McCarthy, "yapay zekâ" (YZ) terimini 1955'te türetti ve bunu "akıllı makineler yapma bilimi ve mühendisliği" olarak tanımladı. McCarthy, yapay zekâ alanının erken modern dönem gelişiminde çok etkili oldu. Meslektaşlarıyla birlikte, 1956'da 'Dartmouth College'da yapılan bir konferansta bir disiplinler arası araştırma alanı olarak 'Yapay Zekâ' kavramını şekillendirdi ve sonraki bilgisayar araştırma ve geliştirme çabaları için entelektüel çerçeve sağladı (Şekil 2.10.7 [299]) [296].

Dartmouth Konferansından sonraki yıllarda oldukça şaşırtıcı niteliklere sahip programlar geliştirildi: bilgisayarlar cebir problemlerini çözüyor, geometride teoremleri kanıtlıyor ve İngilizce konuşmayı öğreniyordu.



O dönemde pek çok kişi, makinelerin böyle "zeki" davranışlarda bulunabileceğine inanmamakla beraber araştırmacılar tamamen akıllı bir makinenin yirmi yıldan az bir sürede inşa edileceğini öngördüler. Akademik alandaki bu iyimserlik ile beraber yapay zeka laboratuvarları, İngiltere ve ABD'deki birçok üniversitede 1950'lerin sonlarından ve 1960'ların

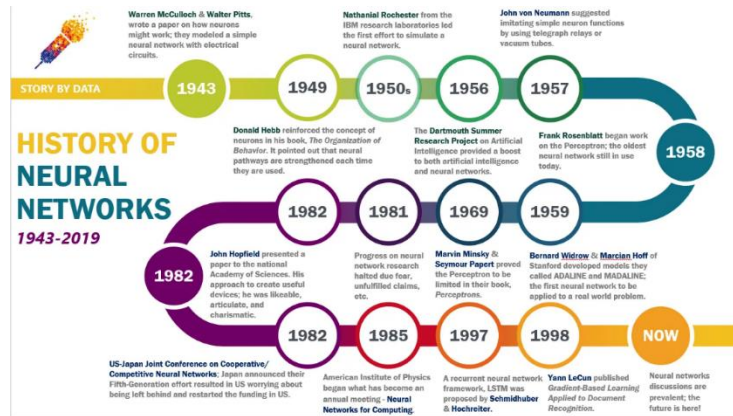
başlarından itibaren kuruldu[300].

1970'lerde, yapay zekâ alanı yoğun eleştirilere ve mali sorunlara maruz kaldı. Yapay zekâ araştırmacıları, karşılaştıkları sorunların zorluğunu anlamada başarısız oldular. Büyük iyimserlikleri beklentileri imkânsız derecede yükseltmişti ve vaat edilen sonuçlar ortaya çıkmayınca, yapay zekâ için hükümetler ve özel sektör tarafından sağlanan finansmanlar birer birer kayboldu. 1970'lerin sonlarında, yapay zeka algısı ile yaşanan zorluklara rağmen, mantık programlamada yeni fikirler keşfedildi[301].

1980'lerde dünya genelinde şirketler tarafından benimsenen "uzman sistemler" adlı bir yapay zekâ programı biçimi ortaya çıktı ve bilgi, ana akım yapay zekâ araştırmalarının odak noktası haline geldi. Aynı yıllarda, Japon hükümeti beşinci nesil bilgisayar projesiyle yapay zekaya yoğun bir şekilde fon sağladı. Erken 1980'lerdeki diğer umut verici bir olay ise John Hopfield ve David Rumelhart'ın çalışmalarında bağlantıcılığın canlanmasıydı. Böylece yapay zeka araştırmaları bir kez daha hızla ilerlemeye başladı[302].

1990'lı yıllarda dalgalı bir seyir izleyen yapay zekâ araştırmaları 2000'li yıllarla beraber gerçek bir altın çağ yaşamaya başladı. 21.yüzyılın ilk on yılında, büyük miktarda veriye erişim (bilinen adıyla "büyük veri"), daha ucuz ve daha hızlı bilgisayarlar ve gelişmiş makine öğrenimi teknikleri birçok soruna başarıyla uygulandı.

2016 yılına gelindiğinde, yapay zekâ ile ilgili ürünler, donanım ve yazılımlara yönelik pazar 8 milyar doları aştı ve büyük veri uygulamaları daha önce kullanılmadığı alanlara ulaşmaya başladı: ekolojide modelleri eğitmek ve ekonomide çeşitli uygulamalar. Derin öğrenmedeki (özellikle derin konvolüsyonel sinir ağları ve tekrarlayan sinir ağları) ilerlemeler, görüntü ve video işleme, metin analizi ve hatta konuşma tanıma alanındaki ilerlemeyi ve araştırmayı yönlendirdi (Şekil 2.10.8 [303]) [304].



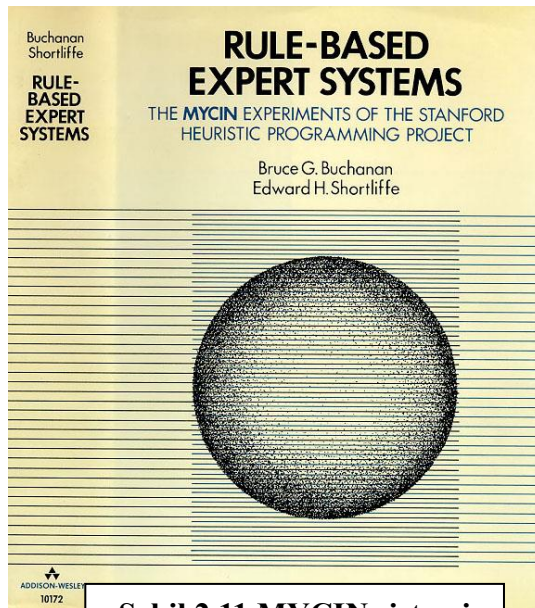
Şekil 2.10.8 Yapay nöral ağların gelişim çizgisi

İlk küresel Yapay Zekâ Güvenliği Zirvesi, Kasım 2023'te Bletchley Park'ta yapay zekanın yakın ve uzak dönem riskleri ile zorunlu ve gönüllü düzenleyici çerçeveleri tartışmak üzere gerçekleştirildi. Zirvenin başlangıcında, Amerika Birleşik Devletleri, Çin ve Avrupa Birliği dahil olmak üzere 28 ülke, yapay zekanın zorluklarını ve risklerini yönetmek için uluslararası iş birliği çağrısı yapan bir deklarasyon yayınladı.

2.11 Tıp Uygulamalarında Yapay Zekâ

Tıpta yapay zeka, makine öğrenme algoritmaları ve yazılım kullanımı ile karmaşık tıbbi verilerin analizi, sunumu ve anlaşılmasında insan bilişsel süresini taklit etmek ve insan yeteneklerini aşarak hastalığı teşhis-tedavi etmek veya önlemek için yeni yöntemler sağlamak amacıyla yapılan tüm çalışmaları ifade eder[305].

Sağlıkla ilgili yapay zekâ uygulamalarının temel amacı, klinik veriler ile hasta sonuçları arasındaki ilişkileri analiz etmektir. Yapay zekâ programları, teşhis süreci, tedavi protokolü oluşturma, ilaç geliştirme, kişiselleştirilmiş tıp, hasta izleme ve bakım gibi alanlara uygulanmaktadır. Yapay zeka teknolojisini sağlık alanındaki geleneksel teknolojilerden ayıran özelliği, makine öğrenme algoritmaları ve derin öğrenme aracılığıyla daha büyük ve çeşitli verileri toplama, işleme ve bunları kullanıcıya net bir çıktı olarak sunma yeteneğidir[306].



**Şekil 2.11 MYCIN sistemi
proje kitabı**

1960'lı yıllarda yapılan araştırmalar, 'Dendral' isimli ilk problem çözme programını veya uzman sistemi ortaya çıkardı. Organik kimya uygulamaları için tasarlanmış olmasına rağmen, bu sistem, ardından gelen 'MYCIN' sistemi için temel işlevi gördü ve bu özelliğiyle tıptaki yapay zeka kullanımının öncüsü olarak kabul gördü (Şekil 2.11 [307]) [308].

1980'ler mikrobilgisayarların ve yeni düzeylerde ağ bağlantısının yaygınlaşmasını getirdi. Bu süreçte, araştırmacılar tarafından sağlıkta yapay zeka sistemlerinin, mükemmel veri setleriyle değil eksik bilgilere uyum sağlayacak şekilde sağlık profesyonellerinin yardımıyla şekillenmesi gerektiği fark edildi[309]. Sonraki yıllarda bilgi işlem gücündeki ilerlemeler, daha hızlı veri toplama ve bunları işleme, genom dizileme veri tabanlarının büyümesi, elektronik sağlık kayıt sistemlerinin yaygın olarak uygulanması, doğal dil işleme ve bilgisayar görüşünde iyileştirmeler, makinelerin insan algı süreçlerini taklit etmelerinin sağlanması, robot destekli cerrahide artan hassasiyet, sağlık alanında olasılık tahminlerini kurmada esneklik sunan ağaç tabanlı makine öğrenme modellerinin artışı [310], derin öğrenme tekniklerinde ve nadir hastalıklar için veri kayıtlarında iyileştirmeler ile tıp alanında yapay zeka uygulamalarının kullanımı katlanarak arttı.

Sağlık alanında yapay zekâ kullanımı uzun yıllar önce başlasa da yaygınlaşması nispeten yeni olduğundan, tıbbın ve endüstrinin çeşitli alanlarındaki uygulamaları üzerine araştırmalar devam etmektedir. Yapay zekâ uygulamalarının kullanımı ile ilgili veri gizliliği, işlerin otomasyonu ile çalışma alanlarında kayıp olması etik endişelere yol açmaktadır. Sağlık profesyonelleri tarafından yeni yapay zekâ teknolojilerine karşı direnç gösterilmekte, bu da benimsenmenin yavaş ve düzensiz olmasına yol açmaktadır[311].

2.12 Dijital Patoloji

Dijital patoloji, bilgisayar ortamına aktarılmış görüntüler üzerinden elde edilen bilgilerle veri yönetimine dayanan patolojinin bir alt alanıdır.

Dijital patolojinin kökenleri telepatoloji (laboratuvar ortamından uzakta elektronik cihazlar aracılığıyla aktarılan görüntüler üzerinden tanı ve araştırma yapılması) denemelerinin ilk kez gerçekleştiği 1960'lara kadar gitmektedir. Daha sonra, 1990'larda sanal mikroskopi sistemlerinin kullanıma girmesi ve tam slayt tarama teknolojisinin kullanımıyla "dijital patoloji" terimi yaygınlaşmaya başladı[312]. 2000'li yılların başlarında tam slayt tarama için teknik gereksinimler (tarayıcı, depolama, ağ) dijital patoloji kavramının geniş bir şekilde yayılması için sınırlayıcı

bir faktördü. Son yıllarda ise güçlü ve uygun fiyatlı tarayıcı teknolojilerinin yanı sıra bulut depolama teknolojilerinin yaygınlaşmasıyla bu durum değişti.

Patolojide dijitalleşme süreci, kendine özgü sebeplerle (preanalitik süreçlerdeki standardizasyon eksikleri, ortaya çıkan datanın büyüklüğü gibi) tıpta dijitalleşmenin öncü alanı olarak kabul edilen radyolojiden daha yavaş bir gelişme eğrisi takip etse de hızlı bir şekilde dijital slaytları uzak mesafelere iletebilme, aynı hastalardan ve/veya benzer vakalardan geçmiş örnekleri karşılaştırma ve gözden geçirme, sanal bir mikroskop yardımıyla birden fazla slaytın farklı bölgelerini aynı anda karşılaştırma ve slaytın içindeki alanları doğrudan işaretleme ve bunu öğretim ve araştırma için paylaşma yeteneği ile son yıllardaki teknolojik gelişmelerin birleşmesiyle inanılmaz bir hıza erişmiştir[313].

Bir noktada dijital patolojiye ait görüntülerin yapay zekâ ile analizinin başta tanısal sürece katkısı olmak üzere pek çok alanda patoloğlara faydalı olabileceği ortaya çıkmıştır. Patolojideki temel veri biriminin ‘görüntü’ olması nedeniyle araştırmacıların yoğunlaştıkları alan da görüntü analizi algoritmaları olmuştur.

Araştırmacılar, patoloji görüntü analizi algoritması geliştirme alanında uzun yıllardır çalışmaktadır. Bazı algoritmalar, nükleus gibi sitolojik alt birimlerin segmentasyonu ve/veya sınıflandırılmasına odaklanırken, diğerleri otomatik-yarı otomatik görüntü sınıflandırmalarını oluşturmaya odaklanır. Analiz yazılımı, sitolojik alt birimlerin (nükleus gibi) benzeşen özelliklerine göre gruplar üretir. Bu gruplar nükleusa ait boyut, şekil, renk ve dokuyu ölçen metriklerle ifade edilir[314].

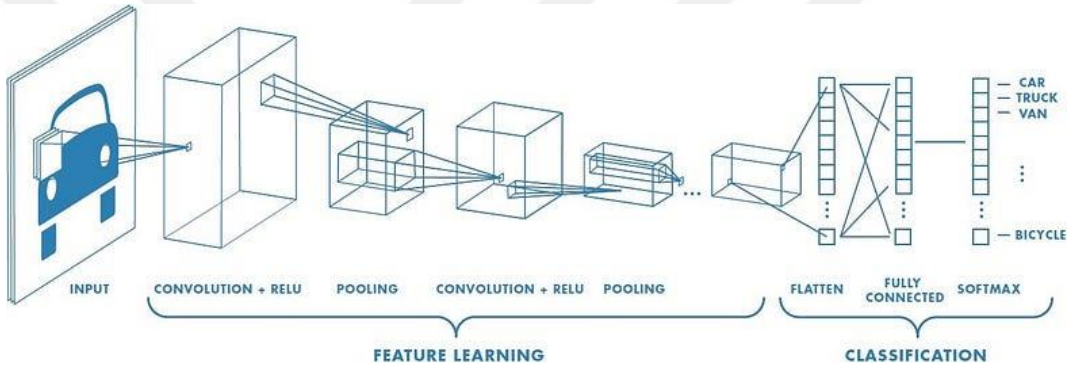
Derin öğrenme yöntemleri, dijital patolojinin gelişimine büyük fayda sağlamaktadır. Bu yöntemler, nesneleri tanımlama ve etiketleme, istenen bölgeleri belirlemek ve sınıflandırma yapmak için kullanılabilir. Derin öğrenme yöntemlerinin genellikle algoritma parametrelerinde ince ayar yapmaya daha az ihtiyaç duyması ve doku boyama-işleme varyasyonlarından daha az etkilenmesiyle dijital patoloji alanında görüntü analizi açısından ideal yöntem olduğu söylenebilir. Tam slayt görüntülerin olguya ait klinik, moleküler ve radyolojik verilerle birleştirilerek kanser sonucunu ve tedaviye yanıtı tahmin etmek de temel çalışma alanlarından birini oluşturmaktadır. Bu amaçla yapılan çalışmalar için Kanser

Genom Atlası, tam slayt görüntüler, moleküler veriler, sağkalım bilgileri ile son derece yararlı bir kaynak sağlar [315].

Bu aşamada dijital patolojiyle ilişkili olan bazı terimlerin açıklanması uygun olur:

-Bilişim Patolojisi: Hastalara ait preparatların geniş bir yöntem yelpazesi kapsamında hesaplamalı analiz yoluyla değerlendirilerek başta tanısal olmak üzere sonuçlar üreten patoloji alanıdır.

-Evrişimsel Nöral Ağlar (CNN): Bir veya daha fazla evrişim katmanı içeren, geri yayılım algoritması kullanılarak eğitilebilen ve özellikle görüntüler gibi 2 boyutlu verileri öğrenmek için uygun olan bir tür derin sinir ağıdır (Şekil 2.12 [316]).



Şekil 2.12 Evrişimsel nöral ağların temel çalışma prensibi

-Derin Öğrenme: Yapay sinir ağı adı verilen katmanlı bir algoritma yapısını kullanarak insanların sonuç çıkarma şeklini taklit eden bir makine öğrenimi alt sınıflandırmasıdır.

-Sondan sona (E2E) öğrenme: Sadece bir öğrenim hattı yoluyla sıralı olarak değil, eş zamanlı olarak pek çok öğrenim hattı aracılığıyla ideal değeri öğrenen bir yöntemdir. Veri kümesi yeterince büyükse sorunsuz bir şekilde çalışır.

-Kesin referans: Eğitim aşamasında bir algoritmanın yönlendirildiği veri kümesinin "gerçek" kategorisi, miktarı veya etiketi kavramıdır. Amaç, hedefe bağlı olarak tüm slayt düzeyinden görüntü içindeki nesnelere veya alanlara kadar değişebilir.

-Görüntü segmentasyonu: Her bir bölgeyi piksel seviyesine kadar parçalayarak bunları anlamla bir kategoriye sınıflandırma tekniğidir.

-Metadata: Diğer verileri açıklayan bir tür veridir. Bilişsel patolojide tek bir histopatolojik slayt görüntüsü, hastalık bilgisi, demografik bilgiler, önceki tedavi kayıtları ve tıbbi geçmiş, preparat boyama bilgileri ve tarayıcı bilgileri gibi metadata içerebilir.

Dijital patolojide geleneksel makine öğrenimi yönteminde, patoloğların, anormal fotoğraf özelliklerini manuel olarak kategorize etmeleri ve bunları algoritmalarına dahil etmeden önce işlemek gerekir. Bu durumda patolojik görüntülerden özellik çıkarma ve analiz etme manuel bir süreç olduğu için zaman alıcı, emek yoğun ve maliyetli bir yöntem olup ayrıca patoloğlar arasında seçilen özelliklerin tipik olup olmadığı konusunda birçok anlaşmazlığa neden olmuştur. Patoloğlar tarafından seçilen görsel özellikler, bilgisayar algoritmaları için sayısal biçimlere çevrilmelidir, ancak bazı karmaşık durumlarda desenleri tanımlamak ve bunları sınırlı sayıda özellik işaretçisi ile ifade etmek neredeyse imkansızdır. Derin öğrenme, bilgisayarların patoloji görüntü örnek verilerinden otomatik olarak özellik vektörleri çıkarmasına ve kendi başlarına optimal algoritmaları öğrenmelerine olanak tanımıştır. Büyük görüntü veri setleriyle eğitilmiş çeşitli derin öğrenme mimarileri olağanüstü nesne tanıma sağlamaktadır[317].

Yapay zekâ araçları, aynı zamanda teşhis öncesinde veya sonrasında bir patoloji laboratuvarı iş akışına entegre edilebilir. Vakalar patoloğlara gönderilmeden önce bir yapay zekâ programı, bunları önceliklendirmek için kullanılabilir. Beklenmeyen olaylar için taramada yardımcı olabilir (doku kontaminasyonu gibi). Yapay zekâ araçları bir vaka incelendikten sonra belirli görevleri gerçekleştirmek için kullanılabilir (Tümör derecelendirmesi için mitotik figürlerin sayımı gibi). Bu yazılım aynı zamanda arka planda çalışabilir ve sürekli olarak kalite kontrolü ve diğer görevleri gerçekleştirebilir (örneğin, klinik veya cerrahi bilgilerle korelasyon). Dijital patoloji ve laboratuvar bilgi sistemlerinin birlikte çalışma yeteneği, patoloji bölümünün ihtiyaçlarına uygun başarılı bir iş akışı oluşturma anahtarıdır. Kişiselleştirilmiş tıp ve tümör ile biyobelirteç ifadesinin doğru ölçümü, kanser teşhisi için kritik bileşenler olarak ortaya çıkmıştır. Yapay zekâ aracılığıyla

değerlendirilebilecek klinik doku örneklerinin kalite kontrolü (QC), tümör dokusunun ileri moleküler analizinin devamında yeterliliğini onaylamak için gereklidir. Hazır boyalı preparatların dijitalleştirilmesi, bilgiyi arşivleme, koruma ve ihtiyaç duyulduğunda almanın değerli bir yolunu sağlar [318].

Yapay zekâ ve makine öğrenimi algoritmaları, geniş bir yelpazede teşhis ve terapötik karar açısından destek sunmaktadır. Bunun için de ilk adımı bir mikroskopik slaytın tamamının taranarak kaliteli bir dijital görüntüye çevrilmesi ve bu görüntüler üzerinde yapay zeka ve makine öğrenmesi destekli algoritmalar veya çözümler uygulayarak ileri analiz için kullanılmasıdır[319]. Bu sayede kesin ve tekrarlanabilir bir değerlendirme sağlanabilir ve güçlü bir teşhis ve doğruluk-güven seviyesi ile hasta için en iyi tedavi seçeneği bulunmasını sağlayabilir. Sürdürülebilir görüntü analizi çözümleri, algoritmalar ve teşhis karar ağaçlarının geliştirilmesi ve uygulanması, yeterli ve standardize örnek hazırlığı, teknik artefaktların olmaması, yüksek boyama kalitesi içeren pre-post analitik kalite kontrol (QC) süreçlerine yoğun bir şekilde bağlıdır. Ortak bir havuza veri sağlayan her teknoloji, hata kaynağı, okunamayan formatlar ve farklı düzeylerde güven aralığı gibi sorunlara yol açabilir. Genomik veriler genellikle oldukça güvenilir olsa da transkriptomik ve translasyonel yoldan elde edilen veriler çevresel ve dış faktörlerden daha fazla etkilenebilir, bu da dokulardaki doğal heterojenitenin bir parçasını temsil etmektedir. Herhangi bir teknik hataya veya yetersiz QC'ye bağlı hatalar, sonuçları zayıflatacak veya yanıltıcı teşhis kararlarına yol açacaktır[320].

Bilişsel patoloji ve yapay zekâ uygulamalarının patoloji bilgi sistemine başarılı şekilde entegre edilmesi ve doku tanı araçları-platformlarıyla bağlantı kurması, patoloji uygulamasında kalite artışını sağlayacaktır. Dijital Patoloji, patolojinin modern tıbbın taleplerini karşılmasına olanak tanır ve halihazırda dijital bir dönüşüm geçirmekte olan sağlık hizmetleriyle patologları sıkı bir şekilde bağlar. Dijital patoloji, immünonkoloji gibi alanlara direkt etkide bulunmaktadır. Böylece dijital patoloji tüm patologların bilgisayar destekli tanı araçlarına güvenebileceği bir geleceğe hızla ilerlemelerine yardımcı olacaktır[321].

Dijital patoloji bağlamında, makine öğrenimi, tekrarlayan ve basit görevleri otomatikleştirmek için yardımcı bir araç olabilir. Başlıca örnekler, tümör infiltrate lenfositleri (TİL) değerlendirme, Ki-67 proliferatif indeksini hesaplama veya meme kanseri hastalarının aksiller lenf düğümlerindeki metastazı saptama gibi görevlerdir. Bu sorunlar iyi tanımlanmıştır ve bir patolog tarafından kolayca çözülebilir, ancak çok zaman alıcı olabilir. Bu görevlerden bazıları için derin öğrenme döneminden önce dahi bilgisayar tabanlı yaklaşımlar mevcuttu ancak günümüzde derin öğrenme yoluyla bilgisayarların bu basit görevleri çok iyi bir performansla çözebileceğini ve potansiyel olarak klinik rutinde kullanılabileceğini göstermiştir.

Dijital görüntü işleme yaklaşımları, patoloji slaytlarının dijital görüntüler haline getirilmesine dayanır. Bu durum tüm patoloji klinikleri için henüz uygulanabilir olmasa da dijital iş akışlarının birkaç on yıl içinde standart hale gelmesi beklenmektedir. Tıp alanında dijitalleşme büyük maddi kaynaklara ihtiyaç duysa da günümüzde radyoloji departmanlarının tamamen dijital iş akışlarına sahip olması bir tıp uzmanlığının geleneksel iş akış modelinden dijital iş akışına başarılı bir şekilde geçebileceğini göstermektedir[322].

Son zamanlarda dijital patoloji alanında öne çıkan hedef yapay zekâ algoritmalarının tanısal sürece entegrasyonudur. Bu amaçla yapılan çalışmalarda makine öğrenimi, derin öğrenme ve evrimsel nöral ağlar (CNN) kullanılmaktadır. Bu süreçte üzerinde çalışılması gereken temel konu ise ‘görüntü analizi’dir. Hastaya ait materyalin patoloji kliniğine kabul edilmesi, makroskopik inceleme, örnekleme ve preparat oluşturma (doku takibi, kesit alma, boyama) gibi preparatın taranarak dijitalize edilmesi öncesi işlemlerin mutlaka kalite kontrol sürecinden geçmesi ve standartlar dahilinde yürütülmesi gerekmektedir. Tarama işleminin ardından oluşturulan dijital görüntülerin (tam slayt görüntü-WSI) yüksek veri boyutu nedeniyle depolama için yeterli altyapının bulunması oldukça önemlidir.

Amaç ve hedefe yönelik uygun çalışma yöntemi ve yapay zekâ algoritması- öğrenme programının seçilmesi için multidisipliner yaklaşıma (mühendislik ve tıp) ihtiyaç vardır. Genellikle bilişsel patoloji çalışmalarında uygulandığı şekliyle bir gözetimli öğrenme algoritması kullanılacaksa girdi kümelerinden eğitim ve test için

setler oluşturulmalıdır. Son aşamada ise eğitim setini çalışan bu yapay zekâ algoritması test setine dair tahminlerini ortaya koyacaktır. Bu tahminlerin altın standart olarak kabul edilen insan kararları-tecrübeli bir patoloğun tanıları- ile karşılaştırılması sonrası algoritmanın duyarlılık ve özgüllüğü ortaya çıkacaktır.

Genel olarak insanlararası karar farklılıklarının kabul edilebilir sınırları dahilinde ve benzer çalışmaların istatistiksel verileriyle benzeşen sonuçların elde edilmesi yapay zekâ algoritmasının başarılı olduğu şeklinde yorumlanabilir. Yapay zekâ algoritmasının başarısı -veya başarısızlığı- pek çok faktöre bağlıdır. Bunların ilk akla gelenleri preanalitik sürecin kalitesi, çalışma için seçilen preparatların nitelikleri ve çalışma ile uyumu, tarama işleminin kalitesi, doğru yapay zekâ algoritmasının seçilmesi, eğitim ve test setlerinin yeterliliğidir.

Literatürle uyumlu istatistiksel sonuçlar elde eden bir algoritmanın benzer başarıyı gerçek hayatta-tanısal sürece dahil edildiğinde- gösterememe ihtimali akılda tutulmalıdır. Bu durum algoritmanın öğrenme sürecinin gözden geçirilmesi, eğitim ve test setlerinin çeşitlendirilmesi ile aşılabılır.

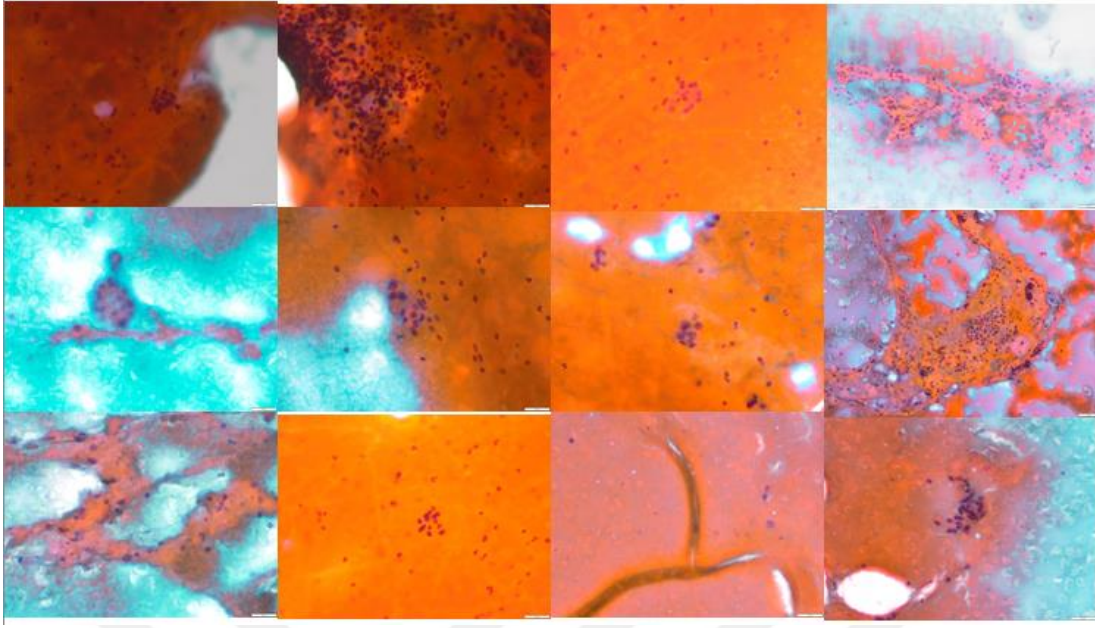
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul ve Veri Kullanım İzni

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak (10.05.2023 tarihli KAEK-387 numaralı karar) ve Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Başhekimliğinin veri kullanım izni (12.09.2023 tarihli 727791 numaralı kayıt) ile yapılmıştır.

3.2 Olgu Seçimi

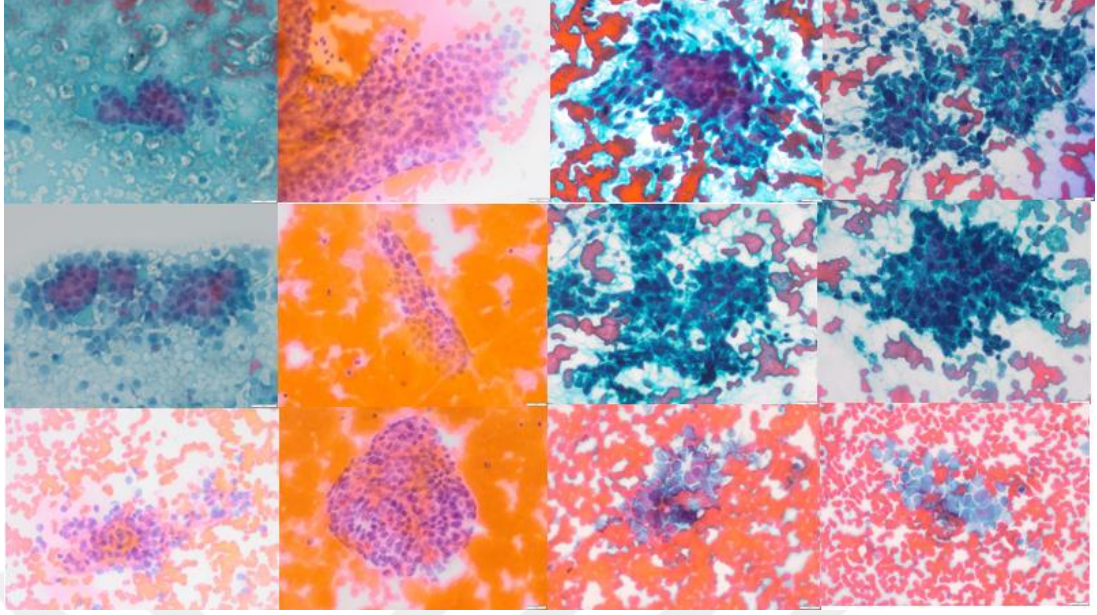
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda 01.01.2023 ve 01.09.2023 tarihleri arasında tanı almış, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerine ait bölümümüz arşivinde saklanan 50 adet benign ve 50 adet malign tanıli konvansiyonel yayma preparat (Papanicolau ile boyalı) çalışmaya dahil edilmiştir. Bu yayma preparatlar eğitim ve test setlerinin çeşitliliğini sağlamak üzere olgu başına 2 yayma preparat olacak şekilde seçilmiştir. Seçilen preparatların 'Tiroid Sitopatolojisi Raporlamasında Bethesda Sistemi 2023' tarafından ortaya konulan kriterler ışığında benign ve malign tanısı almış olgulara ait yeterli derecede selüler olmalarına dikkat edilmiştir. Bu yayma preparatlar standardizasyon açısından Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından hazırlanmış ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafından Papanicolau ile boyanmış ve tiroid sitopatolojisinde uzmanlaşmış patologlar tarafından raporlanmıştır. Bu kapsamda seçilen 'benign' tanıli olgular 'foliküler nodüler hastalık ile uyumlu' ve 'malign' tanıli olgular ise 'papiller karsinom ile uyumlu' şeklinde yorumlanmış ve çalışma öncesinde tekrar değerlendirilerek tanıları doğrulanmıştır. Dosya kayıt eksikliği, preparatlara ulaşılamaması, preparatların sitolojik açıdan değerlendirmeye uygun olmaması (Artefakt taşınması, kırılma-açılma gibi durumlar ve boya solması) durumları nedeniyle bazı preparatlar çalışma dışı bırakılmıştır.



Şekil 3.3.1 Benign tanıli yaymalara ait görüntüler

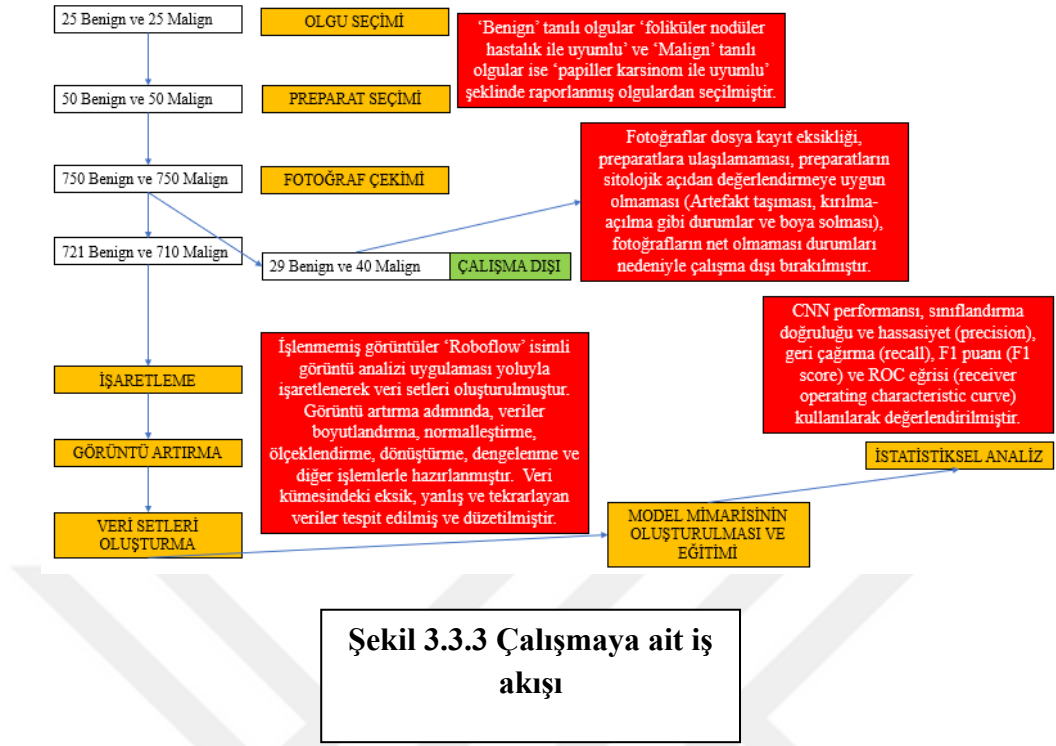
3.3 Modelin Eğitimi Öncesi Aşamalar

Seçilen preparatlar Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı bünyesindeki ‘Olympus BX53’ marka ve modeldeki mikroskop ile incelenmiş ve bu aşamada aynı mikroskoba entegre haldeki ‘Olympus SC50’ marka ve modeldeki kamera ile fotoğraflar çekilmiştir. Bu aşamada preparatların tanısal özelliklerini en iyi şekilde yansıtan alanlar seçilmiştir. Seçilen alanların 100, 200 ve 400 büyütme altında fotoğrafları çekilmiştir. Her bir preparattan en az 1, en fazla 25 görüntü alınmıştır. Görüntüler kullanıcı tarafından mikroskopun ayar vidaları aracılığıyla en net olduğu düşünülen anlarda alınmıştır. Tüm preparatlardaki uygun alanların fotoğraflarının çekilmesi ve netlik nedeniyle bazılarının çalışma dışı bırakılması sonrasında ‘benign’ tanıli 721 adet ve ‘malign’ tanıli 710 adet işlenmemiş görüntü elde edilmiştir (Şekil 3.3.1 ve Şekil 3.3.2). Bu görüntüler kamera-mikroskop sisteminin bağlı olduğu bilgisayardaki görüntüleme programı aracılığıyla kaydedilmiştir.



Şekil 3.3.2 Malign tanılı yaymalara ait görüntüler

İşlenmemiş görüntüler ‘Roboflow’ isimli görüntü analizi uygulaması yoluyla işaretlenerek veri setleri oluşturulmuştur. İşaretleme yapılarak yalnızca hücre grupları veya tek tek hücreler işaretlenmemiştir. Bunun yerine resmin tamamı işaretlenmiş ve böylece yalnızca hücre özelliklerinin değil zemin özelliklerinin (kolloid miktarı, kanama, yangı hücreleri, nekroz, fibrovasküler kor yapıları) de model tarafından anlaşılması istenmiştir. Veri ön işleme adımında, veriler boyutlandırma, normalleştirme, ölçeklendirme, dönüştürme, dengelenme ve diğer işlemlerle hazırlanmıştır. Veri kümesindeki eksik, yanlış ve tekrarlayan veriler tespit edilmiş ve düzeltilmiştir. Model eğitimi öncesinde çalışmaya dahil edilen yayma preparatlar ‘Farmasina’ adlı firmaya ait ‘3D HISTECH-PANNORAMIC’ markalı dijital preparat tarama cihazları aracılığıyla WSI haline getirilmiştir. Bu görüntüler ‘QuPath’ isimli bilgisayar programında işaretlenmekle beraber bu çalışmaya dahil edilmemiştir.



Şekil 3.3.3 Çalışmaya ait iş akışı

3.4 Model Mimarisinin Oluşturulması ve Eğitimi ile İstatistiksel Değerlendirme

Evrişimsel Nöral Ağlar, derin öğrenme alanında sıkça kullanılan bir yapay sinir ağı türüdür. Görüntü tanıma, nesne algılama ve sınıflandırma gibi işlemler için özellikle etkilidir. CNN'ler, girdi olarak aldıkları görüntüleri (ya da diğer veri türlerini) katmanlar halinde işler. İlk katmanlar genellikle görüntüdeki düşük seviyeli özellikleri tanımlar, ardından daha yüksek seviyeli özelliklerin tanınmasına izin veren daha derin katmanlar takip eder. Bu işlem, genellikle evrişim ve havuzlama işlemleri ile gerçekleştirilir. CNN'lerin en büyük avantajı, özellik çıkarma işlemlerinin manuel olarak yapılmak zorunda kalmadan otomatik olarak yapılabilmesidir. Ayrıca, ağın öğrenme yeteneği sayesinde, farklı özelliklerin otomatik olarak tespit edilip kullanılması mümkündür.

Veri setimiz malign ve benign tanıları sırasıyla 710 ve 721 adet görüntüden oluşmaktadır. Bu veriler Colab ortamında ön işleme ve eğitim aşamalarından geçirilmiştir. Veriler OpenCV kütüphanesi ile (224, 224, 3) boyutlarında içeri aktarılmış ve normalizasyon işlemi için 'tf.keras.Sequential' ve 'layers.Rescaling(1./255)' ile verimizi ölçekleyecek katmanlar hazırlanmıştır. Ardından 'Keras.utils.to_categorical' ile sınıf isimleri numerik formata çevrilmiştir.

Veri sayımız toplamda 1431 olduğundan benzer çalışmalarda veri büyüklüğünü göz önüne aldığımızda veri sayımızı arttırmak gerekmiştir. Veri artırma işlemleri, veri setinin boyutunu ve çeşitliliğini artırarak modelin öğrenmesini iyileştirmek için görüntü analizi ve model uyarlanması çalışmalarında sıklıkla kullanılan bir tekniktir. Çalışmamızda veri artırma amacıyla 'tf.keras.Sequential' ile 'layers.RandomFlip', 'layers.RandomRotation', 'layers.RandomTranslation', 'layers.RandomZoom' ve 'layers.RandomContrast' katmanları kullanılmıştır. Bu katmanlarda verilen direktifler yardımıyla, görüntülerde yatay ve dikey ekseninde rastgele şekilde çevirme, döndürme, kaydırma, yakınlaştırma ve uzaklaştırma yapılmıştır. Böylece veri setindeki dengesizliği gidermeye ve modelin daha doğru tahminler yapmasına yardımcı olacak şekilde yeni görüntüler elde edilmiştir (**Şekil 3.4**).

Veri artırma işlemlerindeki direktifler ve görüntü üzerinde yaptığı değişiklikler şu şekildedir:

-RandomFlip("horizontal_and_vertical"): Resimleri yatay ve dikey olarak rastgele çevirir.

-RandomRotation(0.2): Resimleri 0 ile 20 derece arasında rastgele döndürür.

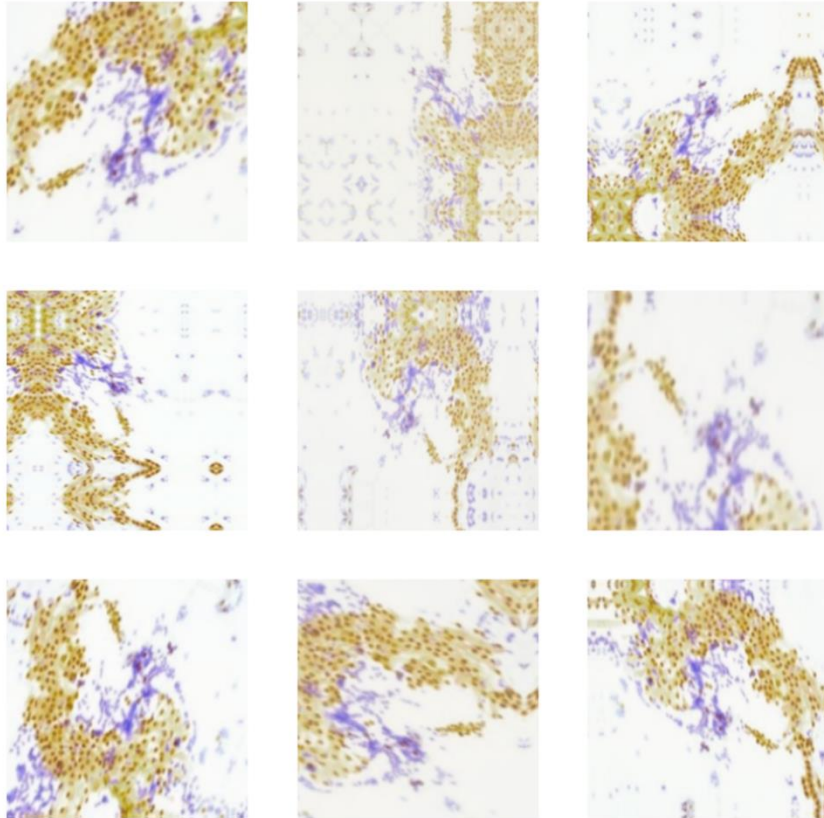
-RandomTranslation(0.2, 0.2): Resimleri x ve y eksenlerinde rastgele olarak 0 ile 20 piksel arasında kaydırır.

-RandomZoom(0.4): Resimleri rastgele olarak %40 oranında yakınlaştırır ve uzaklaştırır.

-RandomContrast(factor=0.5): Resimlerin kontrastını rastgele olarak %50 oranında artırır ve azaltır.

Bu işlemler sonucunda veri sayımız 1431 iken, veri artırma teknikleri uygulandıktan sonra 7155 olmuştur. Verilerimiz 'sklearn.model_selection.train_test_split' fonksiyonu ile eğitim, test ve validasyon kümeleri olarak 3 parçaya bölünmüştür.

Verilerimiz için eğitim modeli olarak 'InceptionV3' belirlenmiş ve bu modelin ilk 149 katmanı eğitimde kullanılmamıştır. Ek olarak 'FullyConnected' katmanlarına 'BatchNormalization' katmanı eklenmiş ve 'optimizer' ve 'loss' fonksiyonları olarak 'RMSProp' ve 'categorical_crossentropy' seçilmiştir. Modelin eğitimi ve sınıflandırmada kullanılacak şekilde uyarlanması gerçekleştirilerek sonra değerlendirme için duyarlılık, özgüllük ve F1 skoru gibi metrikleri hesaplayan 'sklearn.metrics.classification_report' fonksiyonu kullanılmış ve istatistiksel analiz yapılmıştır.

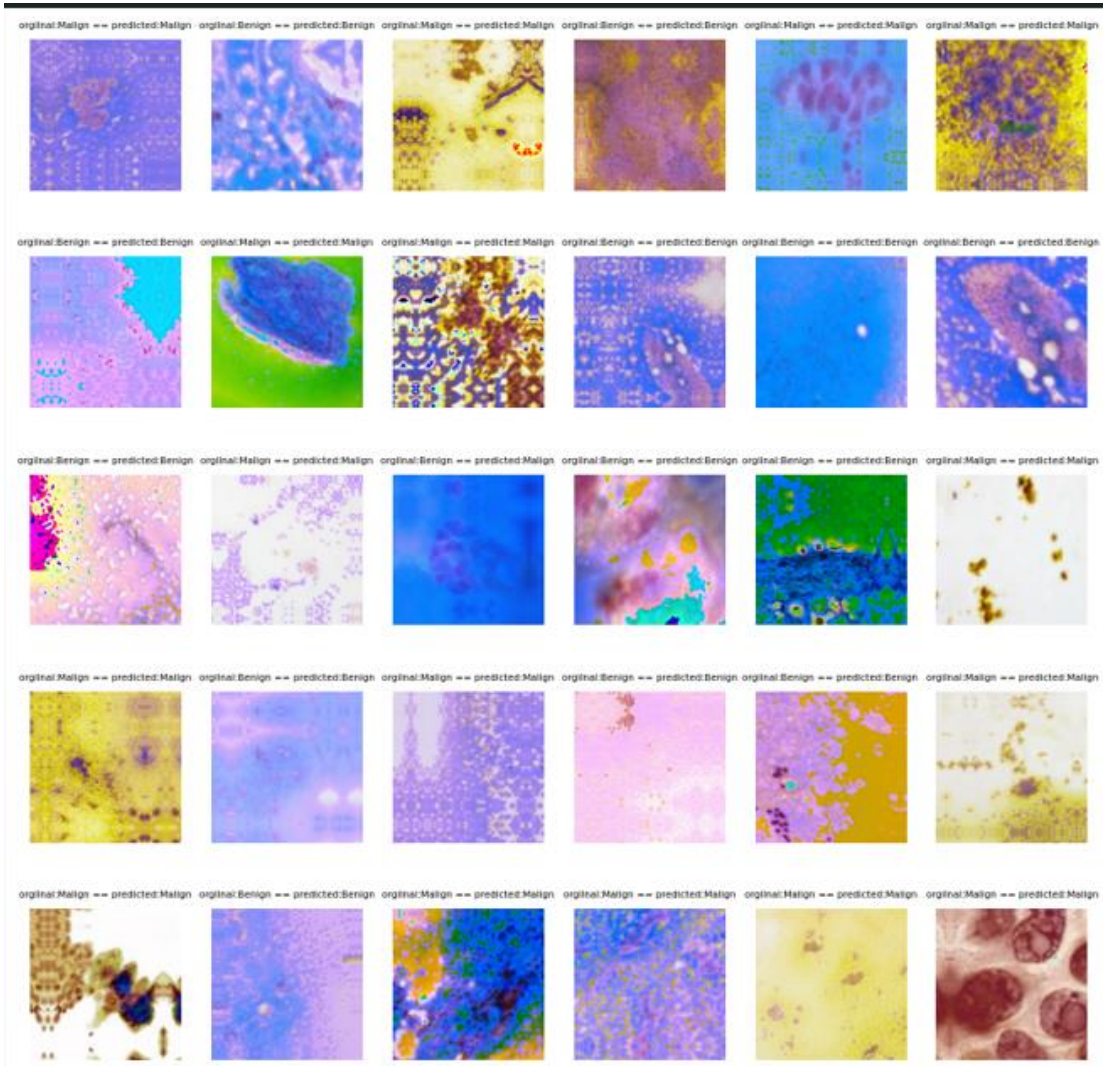


Şekil 3.4 Veri artırma teknikleri uygulanmış görüntüler

4.BULGULAR

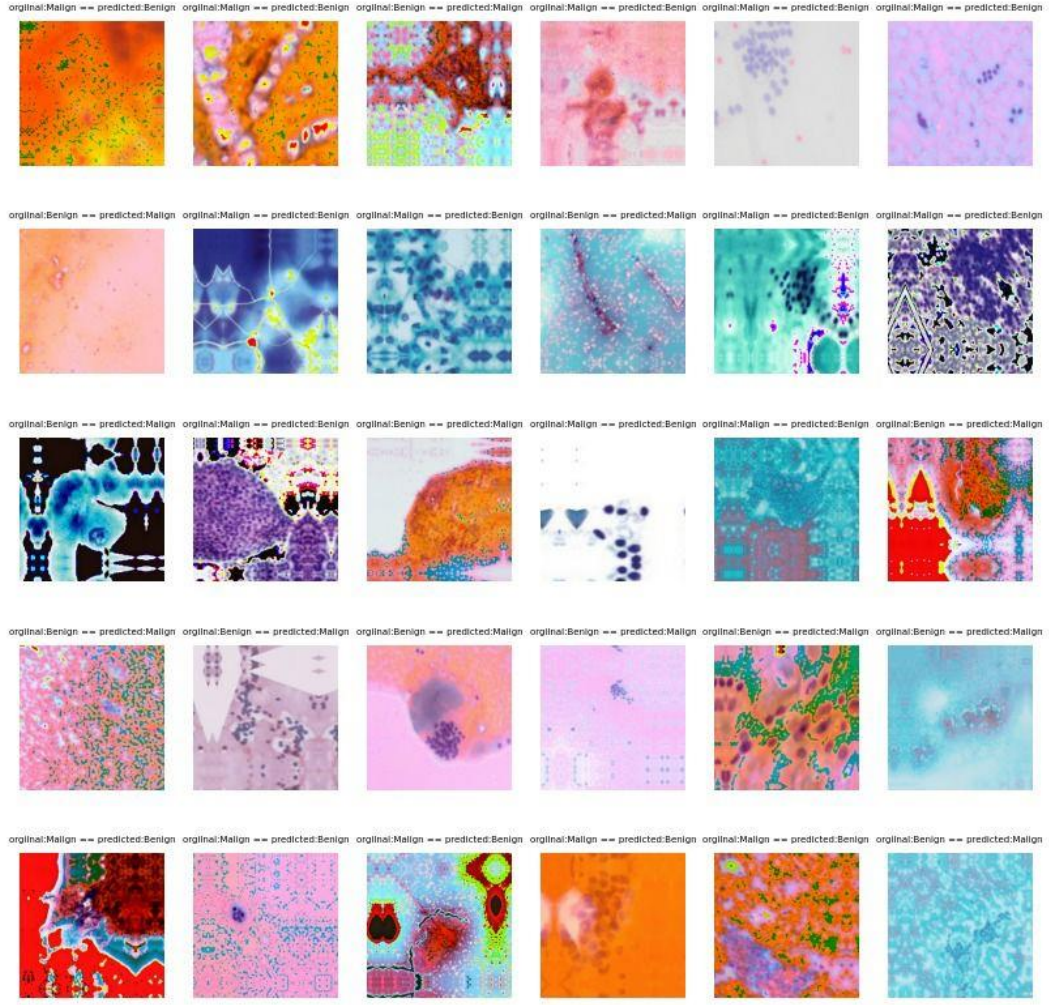
Optimizasyon sürecinden geçirilen ve performansı düzenleme teknikleriyle artırılan model, birden fazla eğitim dönemi (epoch) sonrasında en yüksek doğrulama performansını sergilediği aşamada girdi verileri üzerinde çalışılarak çıktı verileri oluşturulmuştur. Bu önemli aşamada, modelin eğitildiği verilere uygun bir şekilde cevap verip vermediğini değerlendirmek amacıyla girdi ve çıktı verileri arasındaki uyumu gösteren görseller de kaydedilmiştir. Bu sayede modelin performansındaki başarılar ve iyileştirmeler görsel olarak incelenebilir hale gelmiştir.

Performans metrikleri arasında yer alan kesinlik, duyarlılık, seçicilik (özgüllük) ve F1 puanı değerleri, yapılan hesaplamalarda kullanılan işlemlerle belirlenmiştir. Bu metrikler, modelin doğruluk ve güvenilirlik düzeyini değerlendirmede önemli rol oynamaktadır. Kesinlik, doğru pozitif sonuçların tüm pozitif tahminlere oranını, duyarlılık ise gerçek pozitif sonuçların tüm pozitif örnekler içindeki oranını ifade etmektedir. Özgüllük, gerçek negatif sonuçların tüm negatif örnekler içindeki oranını temsil ederken, F1 puanı ise kesinlik ve duyarlılığın harmonik ortalamasını gösterir. Bu değerler, modelin farklı tanı grupları üzerindeki performansını detaylı bir şekilde değerlendirmemize olanak tanımaktadır.



Şekil 4.1 Orijinal (girdi) ve Tahmin (çıktı) verilerinin uyumlu olduğu görseller

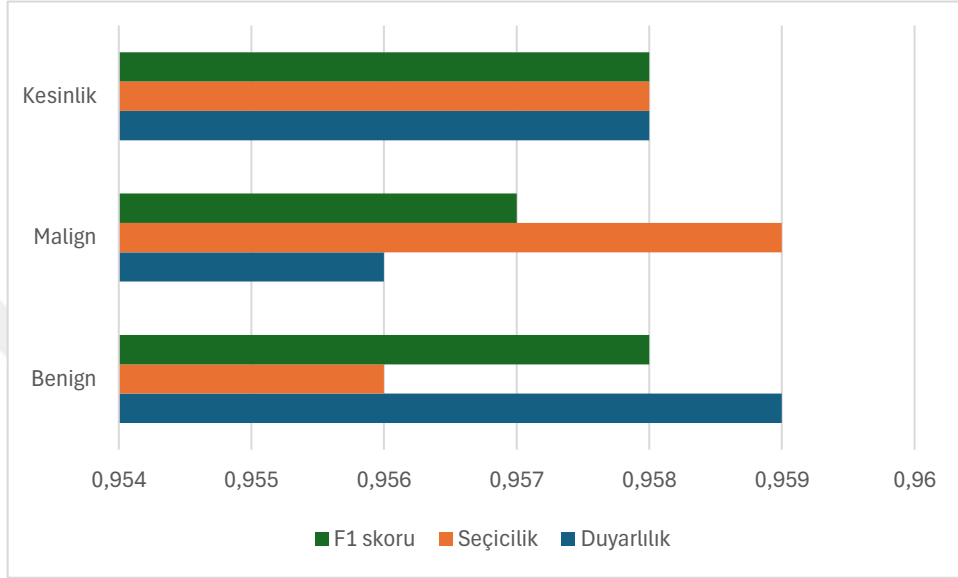
Şekildeki görüntüler modelin çalışması sonrasında elde edilmiş olup görüntünün işlenmesi ve arttırılmasına ait bazı değişiklikler taşımaktadır.



Şekil 4.2 Orijinal (girdi) ve Tahmin (çıktı) verilerinin uyumlu olmadığı görseller

Şekildeki görüntüler modelin çalışması sonrasında elde edilmiş olup görüntünün işlenmesine ve arttırılmasına ait bazı değişiklikler taşımaktadır.

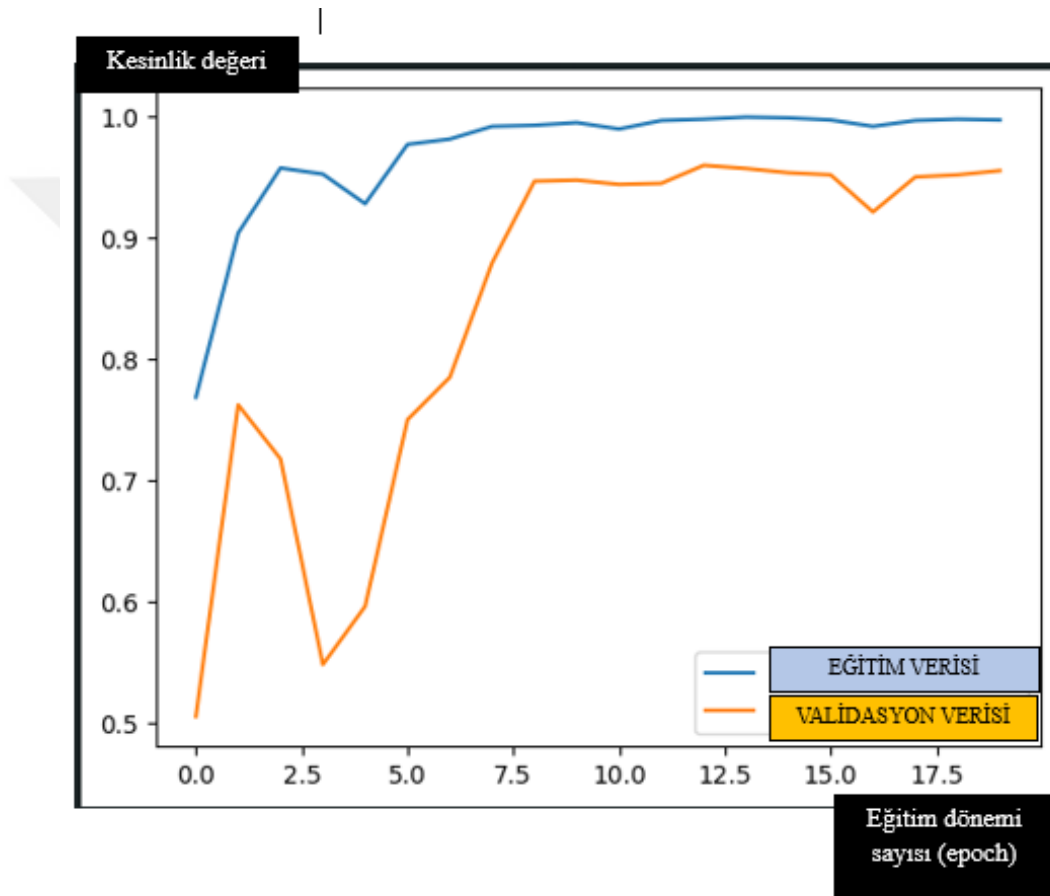
	Duyarlılık	Seçicilik	F1 skoru	
Benign	0,959	0,956	0,958	↘
Malign	0,956	0,959	0,957	↗
Kesinlik	0,958	0,958	0,958	—



Şekil 4.3 Modelin duyarlılık, seçicilik (özgüllük) ve F1 skoruna ait veriler

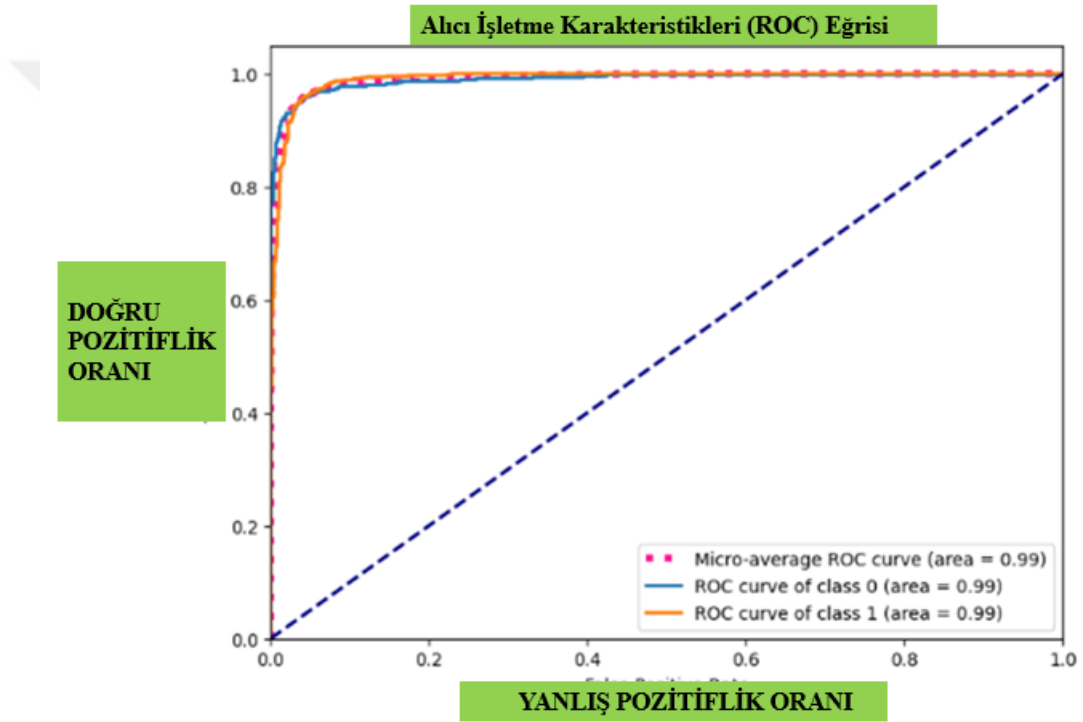
Elde edilen sonuçlara göre, benign tanısı için belirlenen duyarlılık oranı %95,9, seçicilik oranı %95,6 ve F1 skoru ise 0,958 olarak tespit edilmiştir. Malign tanısı için ise duyarlılık oranı %95,6, seçicilik oranı %95,9 ve F1 skoru 0,957 olarak elde edilmiştir. Her iki tanı grubu için hesaplanan kesinlik değeri ise 0,958 olarak belirlenmiştir. Tecrübeli patolog ve eğitilmiş model arasındaki tanısal uyumu gösteren Kappa skoru ise 0,916 olarak hesaplanmıştır.

Eğitim dönemi sayısı (epoch) ile eğitim seti ve validasyon seti kesinlik değerlerine ait grafik oluşturulmuştur. Bu grafikler, modelin eğitim sürecindeki performansının zaman içinde nasıl değiştiğini görsel olarak ifade etmektedir. Eğitim dönemi sayısının artmasıyla birlikte kesinlik değerlerindeki eğilimleri izlemek, modelin hangi noktada en yüksek doğruluğa ulaştığını anlamamıza yardımcı olmuştur. Eğitim seti ve validasyon seti arasındaki karşılaştırma, modelin aşırı uyum (overfitting) eğilimini değerlendirmemize katkı sağlamıştır.



Şekil 4.4 Modelin Eğitim dönemi sayısı-Kesinlik değeri grafiği

Eğitim verisi ve doğrulama verisi kesinlik değerlerindeki artış, tekrarlanan eğitim dönemleri boyunca belirgin bir şekilde gözlemlenmiştir. Özellikle, eğitim dönemlerinin başlarında belirgin bir yükseliş gösteren kesinlik değerleri, yaklaşık olarak 8. tekrarın ardından istikrarlı bir duruma gelmiş ve hem eğitim hem de validasyon verisi için 0,9 ile 1 arasında sabit değerlerde kalmıştır. Bu durum, modelin eğitim sürecinin bir noktada doğgunluğa ulaştığını ve daha fazla tekrarın ek bir iyileştirme sağlamadığını göstermektedir.



Şekil 4.5 Modelin Alıcı İşletme Karakteristikleri ve Eğri altında kalan alan grafiği

Alıcı İşletme Karakteristikleri (ROC) Eğrisi çizilerek eğri altında kalan alan hesaplanmıştır. Bu alan benign ve malign tanı sınıfları için ayrı ayrı ölçüldüğünde her ikisi için de 0.99 olarak ortaya çıkmıştır.

5.TARTIŞMA

TİİAB değerlendirmesi çok sayıda kriter taşımakta, günlük rutin pratikte aynı olguya ait çok sayıda preparatın patoloğ tarafından ışık mikroskopu altında uzun süre taranması ve görülen hücre gruplarının detaylı olarak incelenmesi zaman ve işgücü açısından zorlayıcı olmaktadır. Ayrıca aspirasyon örneklerinin değerlendirilmesi özel ilgi alanı olup, eğitim ve tecrübe gerektirmektedir. Bu süreci kısaltacak ve kolaylaştıracak aynı zamanda tanısal doğruluğu artıracak bir yapay zekâ uygulaması oldukça değerlidir.

Dijital patoloji, bilgisayar ortamına aktarılmış görüntülerin çeşitli bilgisayar işlemleriyle analiz edilmesini ifade eder. 1960'lı yıllarda ortaya çıkan dijital patoloji kavramı, WSI gibi dijitalize görüntülerin kullanımı ile büyük bir ivme kazanmıştır. Bu alanda yapılan gelişmeler, tanısal süreçleri daha etkili ve verimli hale getirmiştir.

Yapay zekâ, 1956 yılında John McCarthy tarafından tanımlanan bir kavram olup, bilgisayarlı görüntü analizi, derin öğrenme ve konvolüsyonel nöral ağlar gibi alanlarda hızlı bir evrim geçirmiştir. Bu gelişmeler, patolojik değerlendirmelerde yapay zekâ tabanlı uygulamaların kullanımının artmasına olanak sağlamaktadır[323].

Yapay zekâ uygulamaları, patoloji bilminde geçen zaman içinde büyük bir veri yığını ortaya çıkarmış ve bu verilerin içinde tanısal ve tedaviye yönelik uygulamaların geliştirilmesi, sınıflandırılması, öngörülebilmesi ve prognostik parametrelerin belirlenmesinde önemli bir rol oynamıştır. Günümüzde, patolojide yapay zekâ uygulamalarının en önemli avantajlarından biri, tanı, standardizasyon ve sınıflama hatalarının en aza indirilmesine sağladığı büyük katkıdır.

Yapay zekâ, patoloji alanında büyük veri setlerini analiz edebilme yeteneği ile patoloğların karşılaştığı karmaşık veri yığınlarını anlamalarına yardımcı olmaktadır. Bu sayede, hastalıkların daha doğru bir şekilde tanımlanması ve sınıflandırılması mümkün olmaktadır.

Ayrıca, yapay zekâ uygulamaları, önceki vakaların analizi üzerinden gelecekteki hastalıkların prediksyonunu yapabilme yeteneği ile önleyici tıp alanında da önemli bir rol oynamaktadır.

Tanı, standardizasyon ve sınıflama süreçlerindeki hataların en aza indirilmesi, hasta yönetiminde daha tutarlı ve güvenilir sonuçların elde edilmesine olanak tanır. Bu da hastaların daha hızlı ve doğru tedavi almalarını sağlayarak sağlık sonuçlarını olumlu yönde etkileyebilir. Yapay zekâ, patoloji pratiğini daha verimli, etkili ve hasta odaklı bir hale getirerek sağlık sektörüne önemli avantajlar sunmaktadır[324].

Patolojide izlenen morfolojik desenlerdeki çeşitliliğin neredeyse sınırsız olması, bilgisayar algoritmalarının büyük bir veri kümesi olmadan bağımsız bir şekilde işlemlerini zorlaştırır. Patolojide makine öğreniminin başarısı, potansiyel seçim yanlılığını azaltmak amacıyla uzman birkaç kişi tarafından ideal bir şekilde hazırlanan verilere dayanmaktadır. Bu işbirliği yaklaşımı, makine öğrenimi algoritmalarının, patolojide karşılaşılan karmaşık morfolojik incelikleri doğru bir şekilde yorumlama yeteneklerini artırmak için çeşitli ve kapsamlı bir veri kümesinde eğitilmesini sağlar[325].

Sitopatoloji alanında karar destek araçları oluşturmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar arasında servikal, vajinal, idrar, effüzyon sitopatolojisi, meme, tiroid ve lenf düğümü örnekleri bulunmaktadır. Farklı sitoloji örnekleri arasında, tiroid İİAB örnekleri dijital görüntülerden elde edilen makine öğrenimi algoritmalarından en fazla fayda sağlama potansiyeline sahip olanlardan biridir[326].

Bu alandaki benzer çalışmalardan biri, Karakitsos ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma benign ve malign foliküler ile onkositik hücre lezyonlarını geometrik ve dansimetrik nükleer özelliklere dayalı olarak sınıflandırmayı amaçlamıştır. Araştırma, ince iğne aspirasyonu ile elde edilen May-Grünwald-Giemsa ile boyanmış yaymalar üzerinden yapılmıştır. Özel bir görüntü analiz sistemi kullanılarak, her bir vakadan yaklaşık 100 nükleusun boyutunu, şeklini ve dokusunu tanımlayan 25 özellik ölçülmüştür.

Tüm vakaların tek tek özellikleri kaydedilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı özellikleri tespit etmek için lineer regresyon analizi yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen vakaların tanı dağılımları 100 tane guatr ve foliküler adenom, 11 tane foliküler karsinom, 35 tane papiller karsinom, 24 tane onkositik adenom, 8 tane onkositik karsinom ve 20 tane Hashimoto tiroiditinden oluşmaktadır[327].

Model eğitimi süresince her sınıftan verilerin %30'u iki vektör nicemleme (LVQ) sınıflandırıcıyı eğitmek, geriye kalan 139 vaka, test seti olarak kullanılmıştır. Birinci sınıflandırıcı, dört sınıf arasında ayırma yapmak için kullanılmışken ikinci sınıflandırıcı iki sınıfa odaklanmıştır. Sonuçta test verilerinde benign ve malign nükleusları sırasıyla %91 ve %89 doğru bir şekilde sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırıcı, benign ile malign lezyonları %94.9 duyarlılık ve %98.9 seçicilik ile ayırt etmiştir[327].

Bizim çalışmamızda ise benign tanısı için belirlenen duyarlılık oranı %95,9, seçicilik oranı %95,6 ve F1 skoru ise 0,958 olarak tespit edilmiştir. Malign tanısı için ise duyarlılık oranı %95,6, seçicilik oranı %95,9 ve F1 skoru 0,957 olarak elde edilmiştir. Her iki tanı grubu için hesaplanan kesinlik değeri ise 0,958 olarak belirlenmiştir.

Karakitsos ve ark. tarafından yapılan çalışmada güvenilir bir şekilde lezyonların sitolojik tipleri ayırt edilememiştir. Bizim çalışmamızda böyle bir sınıflandırma yöntemi kullanılmamakla beraber ikili sınıflandırma açısından çalışmamızın malign ve benign lezyonlarını ayırmadaki başarı bu çalışmayla benzer düzeydedir. Modelimizin istatistiksel olarak yüksek başarı düzeyine ulaşması aşamasında çalışmamızın girdi verilerinin artırılması, modeli daha kompleks hale getiren gizli katmanların eklenmesi, zemin paternlerinin çoğaltılması ve eğitim sayısı (epoch) ile hata oranı düşürülmüştür. Ayrıca bu aşamada aşırı uyumu engellemek için çapraz validasyonla çoklu eğitim ve test setlerinin kullanılması, düzenlileştirme ve basitleştirme işlemleri kullanılarak varyans düşük tutulmuştur.

Gopinath ve ark. ise Papanicolaou Sitopatoloji Derneği çevrimiçi atlasından elde edilen görüntülerle bir dizi çalışma yayınlamıştır. Görüntülerden alınan istatistiksel doku özellikleri, bir veya daha fazla sınıflandırıcının eğitime dahil edilmiştir[328-330].

Bu çalışmalardan ilkinde farklı boyanma teknikleriyle hazırlanmış ince iğne aspirasyon biyopsisine ait sitolojik görüntüler kullanılarak benign ve malign tiroid nodüllerini sınıflandırmak için otomatik bilgisayar destekli bir teşhis sistemi geliştirilmiştir. İlk aşamada, matematik morfoloji ve segmentasyon yöntemleri kullanılarak sitolojik görüntülerdeki arka plan boyama bilgileri kaldırılarak görüntü segmentasyonu gerçekleştirilmiştir. Ardından, iki seviyeli ayrıştırma, gri seviye eşzamanlılık matrisi ve Gabor filtresi tabanlı yöntemler kullanılarak istatistiksel özellikler çıkarılmıştır. Benign ve malign tiroid nodüllerini sınıflandırmak için 'k-nearest neighbor', Elman sinir ağı ve destek vektör makinesi sınıflandırıcıları test edilmiştir. Elman sinir ağı sınıflandırıcının, morfoloji ve havza dönüşümü segmentasyon yöntemleri tarafından ayrıştırılan görüntülerden elde edilen Gabor filtre bankası ile eğitilmiş model ile en yüksek teşhis doğruluğu olan %93'e ulaşılmıştır[329].

Aynı yıl Gopinath ve ark. tarafından yapılan ikinci çalışmada 40 benign ve 40 malign ince iğne aspirasyon sitolojisi görüntüsünden oluşan bir eğitim seti ve 10 benign ile 20 malign görüntüden oluşan bir test seti kullanılmıştır. İlk olarak, ilgi alanının (ROI) bölge tabanlı morfoloji segmentasyonu ile ayrıştırılması gerçekleştirilmiş sonrasında geliştirilen teşhis sistemi, çeşitli dalga boylarında ve açılarda Gabor filtre bankası kullanılarak segmente edilmiş görüntülerden elde edilen istatistiksel doku özelliklerini kullanmıştır. Makine öğrenme modeli olarak destek vektör makinelerini kullanan model, tiroid nodüllerinin benign ve malign durumlarını tanımak için kullanılmıştır. Model %96.7'lik bir teşhis doğruluğuna ulaşmış ve sırasıyla %95 duyarlılık ve %100 seçicilik göstermiştir[328].

Gopinath ve ark. tarafından yayınlanan son çalışmada ise diğer çalışmalarına benzer şekilde farklı boyanma teknikleriyle hazırlanmış ince iğne aspirasyon biyopsilerine ait sitolojik görüntüleri kullanarak benign ve malign tiroid nodüllerini ayırt etmek amacıyla otomatize edilmiş bir tıbbi teşhis sistemi geliştirilmiştir.

Çalışma metoduna bakıldığında ilk olarak matematik morfoloji segmentasyon yöntemi kullanılarak otomatik olarak kırılan alt görüntüden tiroid hücre bölgeleri çıkarılmış ardından tiroid hücrelerinin dokusal özelliklerine dayanan iki seviyeli dalga ayrıştırması ile istatistiksel özellikler elde edilmiştir. Daha sonra, karar ağacı, 'k-nearest neighbor', Elman sinir ağı ve destek vektör makinesi sınıflandırıcıları ayrı ayrı kullanılarak tiroid nodülleri benign ve malign olarak sınıflandırılmıştır. Dört ayrı sınıflandırıcı çıktısı, çoğunluk oylama ve lineer kombinasyon kuralları kullanılarak birleştirilmiş bu özellikler teşhis sisteminin performansını artırmak amacıyla kullanılmıştır.

Sınıflandırma sonuçları, en yüksek olduğu modelde sırasıyla %90 duyarlılık, %100 seçicilik ile %90'lık genel bir teşhis doğruluğu göstermiştir. Performansı artırıcı kurallar olarak çoğunluk oylama ve lineer kombinasyon ile yapılan model ile elde edilen en yüksek teşhis doğruluğu %96.66'ya yükselmiştir[330].

Bizim çalışmamız Gopinath ve ark. tarafından yapılan çalışmalarla benzer duyarlılık, seçicilik ve genel teşhis performansı göstermiştir. Bu noktada en büyük ayrışma ise çalışmamızda kliniğimize ait yayma preparatların kullanılmasıdır. Bu yayma preparatların 50 ayrı olgudan ve 100 ayrı preparattan seçilen alanlara ait olması ve 721 adet benign ve 710 malign görüntüden oluşması çalışmamızın girdi çeşitliliğini artırmış ve dosya kayıt eksikliği, preparatlara ulaşamaması, preparatların sitolojik açıdan değerlendirmeye uygun olmaması (Artefakt taşınması, kırılma-açılma gibi durumlar ve boya solması), fotoğrafların net olmaması durumları nedeniyle bazı verilerin çalışma dışı bırakılması da standardizasyonu sağlamıştır.

Gopinath ve ark. tarafından yapılan çalışmalar görüntülerin bir çevrimiçi atlastan alınması, kitap görüntüleri kullanılarak elde edilen sonuçların gerçek dünyaya geniş bir şekilde uygulanabilir olmadığından geçerlilik açısından sınırlı kabul edilebilir. Çalışmamızda kliniğimizde değerlendirilen yayma örneklerinden alınan görüntülerin kullanılması ile bu durum ortadan kaldırılmıştır. Görüntü alınan alanların manuel olarak seçilmesi (Rastgele alan seçimi veya tüm preparat alanının bölümlere ayrılması ve hepsinin görüntülenmesi) yoluyla seçime bağlı taraf tutma hatasının ortadan kaldırılmaması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

Savala ve ark. 26 adet foliküler adenom ve 31 adet foliküler tiroid karsinomu vakasını ayırt etmek amacıyla bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada seçilen preparatlar May Grünwald-Giemsa (MGG) ve hematoksilin-eozin (H&E) ile hazırlanmış olup WSI görüntüler üzerinden veriler oluşturulmuştur. Sitoloji preparatlarının tanıları ise histolojik olarak doğrulanmıştır.

Her bir vaka için yaklaşık 100 adet tek hücre görüntüsü manuel olarak çıkarılmış ardından görüntü işleme yazılımı kullanılarak nükleusların çeşitli morfometrik ve densitometrik özellikleri tespit edilmiştir. Validasyon ve test setleri dokuzar örnek içerecek şekilde hazırlanmış olup ilk set %78 doğruluk, %75 duyarlılık ve %80 özgüllük ile sınıflandırılmıştır[331].

Bu çalışmada görüntülerin WSI yöntemiyle dijitalize edilmesi çalışmamızda fotoğraf çekimi ile görüntü oluşturulmasına göre üstün bir teknik olarak değerlendirilebilir. Ancak çalışmada kullanılan setlerin yalnızca tek hücre görüntülerinden oluşması, bunların manuel olarak seçilmesi ve setlerin az sayıda örnekten oluşması bu çalışmanın ortaya koyduğu verilerin validasyonunu kısıtlamaktadır. Foliküler lezyonların klasik olarak yalnızca histolojik olarak ayırtedilebileceği bilgisi ve görece düşük doğruluk, duyarlılık ve özgüllük oranları yine çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır. Çalışmamızda ‘malign’ ve ‘benign’ ayrımında papiller lezyonların sınıflandırılması, Savala ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise foliküler lezyonların ayrımı hedeflendiğinden istatistiksel verilerin karşılaştırılması uygun değildir. Bununla beraber çalışmamızda değerlendirilmeye alınan vakaların Savala ve ark. tarafından yapılan çalışmadakinin aksine histolojik tanıyla değil yayma preparatın tekrar değerlendirilmesiyle doğrulanması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

Margari ve ark., tiroid lezyonlarını değerlendirmek ve tanıları tahmin etmek için sınıflandırma ve regresyon ağaçlarını (CART) kullanmıştır. Çalışma, histoloji ile doğrulanmış benign (261 adet), malign (256 adet) ve belirsiz (4 adet) nodüle ait preparatları içermektedir. Her örnek için, deneyimli sitopatologlar tarafından günlük sitolojik uygulamada kullanılan TSRBS kategorisi ve hücrel morfoloji özellikleri kaydedilmiş bu özellikler daha sonra iki CART modeli oluşturmak için (TSRBS 'ye göre sitolojik teşhis CART-C ve histolojik teşhis CART-H olarak) kullanılmıştır. CART-C, TSRBS kategorisini tahmin ederken %91,0 doğruluk elde etmiş; TSRBS kategori 4 bir kesme noktası olarak kullanıldığında, %78,1 duyarlılık ve %94,4 seçicilik oranı gerçekleşmiştir. CART-H ise histolojik teşhisi tahmin ederken %93,0 kesinlik, %92,4 duyarlılık ve %93,6 seçicilik oranı göstermiştir[332].

Bu çalışmanın görüntü analizine dair herhangi bir adımı bulunmamakla beraber bir patoloğun yayma preparatlara tanı koyma aşamasında değerlendirdiği hücrel ve yapısal özellikler (yazılı olarak) yapay zeka modeline öğretilince tıpkı görsel özellikler üzerinde çalışan yapay zeka modellerine ve bizim çalışmamıza benzer doğruluk, duyarlılık ve özgüllük oranlarına ulaşabileceğini göstermiştir.

Sanyal ve ark. tarafından yapılan çalışmada ‘Python’ programlama dilinde geliştirilen bir yapay sinir ağı modeli kullanılmıştır. Eğitim aşamasında, papiller karsinom tanılı 186 mikrofotograf ve papiller karsinom dışı tanılı 184 mikrofotograf kullanılmıştır. Performans değerlendirilmesi ise 174 mikrofotograf içeren bir test seti ile yapılmıştır. Deneyimli bir patolog tarafından verilen İİAB tanısını altın standart olarak kullanarak yapılan istatistiksel değerlendirmede %90.48 duyarlılık, %83.33 seçicilik ve %85.06 tanı doğruluğu hesaplanmıştır[333].

Sanyal ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada küçük eğitim ve test veri setleri kullanılmasına rağmen benzer çalışmalara yakın istatistiksel sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızdan istatistiksel olarak daha düşük duyarlılık, özgüllük ve tanı doğruluğu oranlarına sahip olmasının nedenleri arasında sınıflandırma kullanılan ikinci grubun (papiller karsinom dışı) heterojen olması ve dahil edilen görüntü sayısının daha az olması sayılabilir. Bununla beraber çalışmamızda model tarafından ‘malign’ olarak tanı alıp aslında ‘benign’ tanılı görüntülerde izlenen papiller yapı benzeri alanlar, kalın kolloid birikimleri (psammom cisimciği benzeri), hücreden yoğun tabakalar, zemindeki yangısal hücrelerin foliküler hücre kümelerini örtmesi gibi durumların Sanyal ve ark. tarafından yapılan çalışmada da izlendiği dikkati çekmiştir.

Dov ve ark. tarafından WSI kullanarak yapılan çalışmada ise yayma preparatlarının görüntülerinden ROI'leri tarayan ve tanısal olanı seçen bir makine öğrenmesi algoritması geliştirilmiştir. 109 adet tiroid İİAB'den birer adet temsilci yayma preparat seçilmiş, taranmış ve uzman patolog tarafından tanı vermesi istenmiştir. Daha sonra foliküler hücrelerinin işaretlendiği ve negatif ilgi alanlarından oluşan setlerle eğitilen model tanısal olarak WSI'yı temsil eden bir alanı işaretlemiş ve bunlardan 100 görüntülük bir galeri oluşturmuştur. Bu galeri aynı uzman patolog tarafından değerlendirilmiş ve tekrar tanı almıştır[334].

WSI'lar kullanılarak yapılan tanımlar ile makine öğrenimi algoritması tarafından oluşturulan ROI görüntü galerisi kullanılarak yapılan tanımlar arasındaki uyum değerlendirilmiş ve Kappa skoru 0.924 olarak hesaplanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise tecrübeli patoloğ ve eğitilmiş model arasındaki uyumu gösteren Kappa skoru 0,916 olarak hesaplanmıştır.

Elliot Range ve ark. tarafından yapılan çalışmada malignite tahmini yapmak amacıyla işlenmemiş haldeki WSI'ler kullanılmıştır. Girdi verisi olarak 908 farklı TİAB örneğinden birer adet WSI kullanılmış ve sınıflandırıcı CNN modeli eğitilmiştir. Test seti ise kör bir şekilde gözden geçirilen ve bir sitopatoloğ tarafından TSRBS kategorisi verilmiş vakalardan oluşmaktadır. Bu modelin istatistiksel doğruluğu ise nihai cerrahi rezeksiyondaki tanımları tahmin etme yeteneğine göre hesaplanmış olup duyarlılığı %92 ve özgüllüğü ise %90.5 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca çalışma sonunda işlem karakteristik eğrisi altındaki alan deneyimli sitopatoloğün tanımlarına ait alan ile benzer şekilde 0.932 olarak hesaplanmıştır[335].

Bu çalışmada hastaların tıbbi bilgilerinin modelin eğitim aşamasına katılması sonucunda tanı doğruluğunun arttığı da öne sürülmüştür. Ayrıca modelin işlenmemiş WSI görüntülerinden tanıyı en fazla temsil edenlerinden bir galeri oluşturabildiği ve TSRBS kategorisi ile maligniteyi mükemmel duyarlılık-özgüllük ile sınıflandırdığı savunulmuştur[336].

Bizim çalışmamızda malign ve benign olarak yalnızca 2 sınıf arasında ayrım yapan bir model geliştirilmiş olup TSRBS kategorilerinin tamamını ayırabilecek bir modelin eğitilmesi çalışmamızın geliştirileceği bir alan olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca hastalara ait klinik ve radyolojik bilgilerin de eklendiği bir modelin gerçek hayattaki sürece benzer şekilde tanının doğruluğunu arttırabileceğini ortaya koyan bu çalışma benzer modellerin eğitim sürecine hasta bilgilerinin eklenmesinin başarılı olacağını düşündürmektedir.

Hirokawa ve ark. tarafından rapor edilen çalışma TİAB örneklerini değerlendirmede yapay zeka tabanlı modellerin etkinliğini ve doğruluğunu göstermiştir. Çalışmada modeli eğitmek ve test etmek üzere 393 tiroid nodülünden

elde edilen 148.395 adet yayma görüntüsü kullanılmış ve bu veri seti, eğitim-doğrulama seti (%80) ve test setine (%20) ayrılmıştır. Kullanılan modelin kesinlik ve eğri altındaki alan değerleri %95 üzerinde olmakla beraber az diferansiye tiroid karsinomları ve MTK için performans belirgin şekilde düşük tespit edilmiştir. Benign ve malign nodülleri belirleme aşamasında ortaya konulan istatistiklere bakıldığında duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin değerleri sırasıyla %94.4, %15.4, %60.7 ve %66.7 olarak belirlenmiştir[337].

Başka bir çalışmada ise Yao ve ark. makine öğrenimi temelli dijital görüntü analizi yöntemi ile TİİAB yaymalarını değerlendirmiştir. Çalışmada sıvı bazlı yaymalara ait preparatlardan hazırlanan ve deneyimli bir sitopatolog tarafından AUS tanısı almış sonrasında ameliyat materyallerinde histolojik olarak tanıları foliküler nodüler hastalık veya foliküler adenom olarak teşhis edilen vakaların ayrımı hedeflenmiştir. 20 adet foliküler nodüler hastalık ve 20 adet foliküler adenom tanısı almış yayma preparattan elde edilen 400 adet küçük büyütmede (x100) ve 400 adet büyük büyütmede (x400) görüntü model eğitiminde kullanılmış olup Alıcı İşletme Karakteristikleri için Eğri Altındaki Alan, küçük büyütme görüntülerine dayalı model için 0.75 (0.74–0.82) ve büyük büyütme görüntülerine dayalı model için 0.74 (0.69–0.79) olarak rapor edilmiştir[338].

Yao ve ark. ait çalışma yalnızca foliküler lezyonların sınıflandırmasına odaklanması ve konvansiyonel yayma yerine sıvı bazlı yayma kullanılması nedeniyle çalışmamızdan ayrılmaktadır. Farklı objektif büyütmelelerdeki görüntüleri ayrı model eğitimleri için kullanmaları ise çalışmamızda uygulamadığımız bir yöntem olup ilerideki benzer çalışmalarda kullanabileceğimiz bir metod olarak sayılabilir. Eğri altında kalan alan bakımından çalışmamızın üstün olduğu dikkati çekmekle beraber her iki çalışmanın da WSI'lar ile yapılmaması, fotoğraf çekimi ve tanısal olarak daha anlamlı görüntülerin çalışmaya dahil edilmesinin yarattığı seçim yanlılığı riski nedeniyle farklı bir veri setiyle aynı derecede olumlu sonuçların alınamayabileceği riski mevcuttur.

Çalışmamız dahil edilen olgu ve görüntü sayısı ile bunların çeşitliliği açısından Hirokawa ve ark. tarafından yapılan çalışmanın çok gerisinde kalmakla beraber istatistiksel değerler açısından daha yüksek oranlara sahiptir. Her iki çalışmanın yapay zeka modelleri umut verici bir performans sergilerken benzer eksiklikleri de ortaya koymuştur. Bu eksiklerden en önemlisi ise görüntü seti için tanı açısından değerli olduğu düşünülen alanlardan seçilmiş fotoğrafların kullanılmasıdır. Bizim çalışmamızda da preparat seçimi ve preparattaki alanların fotoğraflanması sırasında patolog tarafından tanı açısından uygun olduğu düşünülenlerin görüntülenmesi bir seçim yanlılığı yaratacağından tüm alanların görüntülendiği bir yöntemle (WSI gibi) oluşturulan işlenmemiş görsellerden yapay zeka modelinin seçim yapması ve bunlara göre tahminde bulunması gelecekteki çalışmalarda kullanılması gereken yöntem olarak değerlendirilmiştir.

Ayrıca benzer çalışmalarda kullanılan görüntü setinin yalnızca aynı kuruma ait tanıyı temsil eden sitolojik olarak tipik vakalardan değil dejeneratif hücrelerin, boyama farklılıklarının ve atipik alanların olduğu ve bunların çokmerkezli olarak alındığı bir yöntemle seçilmesi ile modelin eğitilmesi ve sonuçlarının değerlendirilmesi daha gerçekçi olacaktır. Her şeye rağmen bu şartları taşıyan ve yüksek istatistiksel oranlara sahip bir modelin tek başına tanı vermesini beklemek doğru olmayıp patoloğa destek sağlayan bir yardımcı program olarak kullanılması uygun olacaktır.

6.SONUÇLAR

Çalışmamız tiroid nodüllerinde rutin değerlendirmelerden biri olan İİAB'leri temel almaktadır. Sitolojik değerlendirmeye yapay zeka uygulamalarından olan makine öğreniminin entegre edilmesinin tanıya katkıları araştırılmıştır.

Çalışmamız aynı alandaki çalışmalarla benzer duyarlılık, seçicilik, F1 skoru ve ROC eğrisi altında kalan alan istatistiklerine sahip başarılı bir modelin eğitilip uyarlanabileceğini göstermiştir. Tanı kategorilerinin standardize oluşturulması, girdi verilerinin çeşitli adımlarla artırılması, model katman sayısı ve işlemlerinin düzenlenmesi, eğitim sayısının optimizasyonu ile yüksek istatistiksel başarıya sahip bir model oluşturulmuştur.

Çalışmamızın sınırlılıkları ve gelecekteki çalışmalarımızda dikkate almamız gereken konular arasında farklı boyama ve yayma teknikleri kullanılarak hazırlanan preparatların çalışmaya dahil edilmesi, modelin WSI üzerinden otomatik olarak seçtiği ROI alanları ile çalışılması, TSRBS kategorilerinin tamamının sınıflandırılması, hasta öyküsü, klinik ve radyolojik özelliklerin girdi verilerine dahil edilmesi ayrıca sitolojik tanıların histolojik olarak onaylandığı olguların seçimi yer almaktadır.

Çalışmamız tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinde yapay zeka modelinin patolojlara sağladığı değeri ve gelecekteki potansiyelini göstermektedir. Geliştirilen yapay zeka modeli, yüksek duyarlılık ve seçicilik oranları ile tanı sürecine değer katacak, patolojlar olarak bizim iş yükümüzü azaltacak ve tanı sürecinde hızlı ve tutarlı sonuçlar elde edilmesinde destek olacaktır.

Bu gelişmelerle birlikte gelecekte karşılaşılabilecek etik sorunlar göz ardı edilmemelidir. Gelecekteki etik sorunlar arasında karar sorumluluğunun paylaşımı, veri gizliliği ve güvenliği, eşitsizlik ve temsil sorunu, yapay zeka ile insan kararları arasındaki denge ve patoloğların eğitimi gibi konular bulunmaktadır. Bu sorunların etik çerçevede çözülmesi, yapay zekanın patoloji pratiğinde güvenilir bir şekilde entegre edilmesini ve toplum sağlığına katkı sağlamasını güvence altına alacaktır. Patoloğlar olarak biz, yapay zeka uygulamalarını etik ilkelerle uyumlu bir şekilde günlük çalışma pratiğimize entegre ederek, hastalara daha iyi hizmet sunabilir ve bu teknolojinin getirdiği avantajları maksimum düzeyde değerlendirebiliriz.



7. ÖZET

TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİLERİNDE SİTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİN YAPAY ZEKA İLE YORUMLANMASI

Tiroid nodülleri sık karşılaşılan klinik bir sorundur. Palpabl tiroid nodüllerinin prevalansı iyot eksikliği yaşamayan bölgeler göz önüne alındığında tüm dünyada erkeklerde %1 ve kadınlarda %5'tir. Tiroid nodülleri ise klinik, laboratuvar ve ultrasonografik bulgularla değerlendirildikten sonra gerekli görülürse tanısal amaçlı TİİAB yapılmaktadır. İnce iğne aspirasyon biyopsileri tiroid nodüllerinin klinik yönetiminde önemli yer tutmaktadır.

TİİAB değerlendirmesi çok sayıda kriter taşımakta, günlük rutin pratikte aynı olguya ait çok sayıda preparatın patolog tarafından ışık mikroskopu altında uzun süre taranması ve görülen hücre gruplarının detaylı olarak incelenmesi zaman ve işgücü açısından zorlayıcı olmaktadır. Ayrıca aspirasyon örneklerinin değerlendirilmesi özel ilgi alanı olup, eğitim ve tecrübe gerektirmektedir.

Bu çalışma ile bölümümüzde tanı almış TİİAB yayma preparatlarının retrospektif olarak seçilmesi, fotoğraflanması, işaretlenmesi sonrasında konvolüsyonel nöral ağ modeli yardımıyla yapay zekâ programının 'benign' ve 'malign' tanısal kavramlarını öğrenmesi ve sınıflandırması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza 50 adet benign ve 50 adet malign tanılı konvansiyonel yayma preparat dahil edilmiştir. Tüm preparatlardaki uygun alanların fotoğraflanması sonrasında 'benign' tanı 721 adet ve 'malign' tanı 710 adet görüntü elde edilmiş, işaretleme, görüntü artırımı, veri seti oluşturma, model mimarisinin oluşturulması, modelin eğitimi ve istatistiksel analiz yapılmıştır.

Elde edilen sonuçlara göre, benign tanısı için belirlenen duyarlılık oranı %95,9, seçicilik oranı %95,6 ve F1 skoru ise 0,958 olarak tespit edilmiştir. Malign tanısı için ise duyarlılık oranı %95,6, seçicilik oranı %95,9 ve F1 skoru 0,957 olarak elde edilmiştir. Her iki tanı grubu için hesaplanan kesinlik değeri ise 0,958 olarak belirlenmiştir.

Alıcı İşletme Karakteristikleri (ROC) Eğrisi çizilerek eğri altında kalan alan hesaplanmış ve benign ve malign tanı sınıfları için ayrı ayrı ölçüldüğünde her ikisi için de 0.99 olarak ortaya çıkmıştır.

Çalışmamız aynı alandaki çalışmalarla benzer duyarlılık, seçicilik, F1 skoru ve ROC eğrisi altında kalan alan istatistiklerine sahip başarılı bir modelin eğitilip uyarlanabileceğini göstermiştir. Tanı kategorilerinin standardize oluşturulması, girdi verilerinin çeşitli adımlarla artırılması, model katman sayısı ve işlemlerinin düzenlenmesi, eğitim sayısının optimizasyonu ile yüksek istatistiksel başarıya sahip bir model oluşturulmuştur.

Çalışmamızın sınırlılıkları ve gelecekteki çalışmalarımızda dikkate almamız gereken konular arasında farklı boyama ve yayma teknikleri kullanılarak hazırlanan preparatların çalışmaya dahil edilmesi, modelin WSI üzerinden otomatik olarak seçtiği ROI alanları ile çalışılması, TSRBS kategorilerinin tamamının sınıflandırılması, hasta öyküsü, klinik ve radyolojik özelliklerin girdi verilerine dahil edilmesi ayrıca sitolojik tanıların histolojik olarak onaylandığı olguların seçimi yer almaktadır.

Teknoloji çağında, yapay zekâ uygulamalarının günlük hayatımıza, özellikle de tıp alanına entegre edilmesi, birçok sağlık sorununun tanısı ve olgu yönetiminde hekimlerin en önemli yardımcılarından biri olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid, İİAB, yapay zeka, konvolüsyonel nöral ağ, dijital patoloji

8. ABSTRACT

INTERPRETATION OF CYTOMORPHOLOGICAL FEATURES IN THYROID FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSIES USING ARTIFICIAL INTELLIGENCE

Thyroid nodules are a common clinical issue. The prevalence of palpable thyroid nodules is 1% in men and 5% in women worldwide, considering areas without iodine deficiency. After evaluation with clinical, laboratory, and ultrasonographic findings, diagnostic Fine Needle Aspiration Biopsy (FNA) may be performed if necessary. Fine needle aspiration biopsies play a significant role in the clinical management of thyroid nodules.

The evaluation of FNA involves numerous criteria, and in daily routine practice, it can be challenging in terms of time and workload to have many preparations for the same case scanned under a light microscope by a pathologist for an extended period, and to examine the detailed cell groups observed. Additionally, the evaluation of aspiration samples requires special expertise, involving training and experience.

This study aims to retrospectively select, photograph, and label FNA smears that have received a diagnosis in our department. Subsequently, with the help of a convolutional neural network model, an artificial intelligence program is intended to learn and classify the diagnostic concepts of 'benign' and 'malignant.'

Our study includes 50 benign and 50 malignant diagnosed conventional smear preparations. After photographing the appropriate areas in all preparations, 721 images diagnosed as 'benign' and 710 images diagnosed as 'malignant' were obtained. Annotation, image augmentation, dataset creation, model architecture creation, model training, and statistical analysis were performed.

According to the results obtained, the sensitivity rate determined for the benign diagnosis is 95.9%, the specificity rate is 95.6%, and the F1 score is determined as 0.958. For the malignant diagnosis, the sensitivity rate is 95.6%, the specificity rate is 95.9%, and the F1 score is determined as 0.957. The precision value calculated for both diagnosis groups is determined as 0.958.

The Receiver Operating Characteristics (ROC) curve was plotted, and the area under the curve was calculated. When measured separately for benign and malignant diagnostic classes, it was found to be 0.99 for both.

Our study has demonstrated that a successful model with similar sensitivity, specificity, F1 score, and area under the ROC curve statistics as other studies in the same field can be trained and adapted. The standardization of diagnostic categories, augmentation of input data through various steps, adjustment of model layer numbers and processes, and optimization of the training iterations led to the creation of a model with high statistical success.

Among the limitations of our study and considerations for future research are the inclusion of preparations prepared using different staining and spreading techniques, working with regions of interest (ROI) selected autonomously by the model on Whole Slide Images (WSI), classification of all TSRBS categories, inclusion of patient history, clinical, and radiological features in input data, and the selection of cases where cytological diagnoses have been histologically confirmed.

In the age of technology, the integration of artificial intelligence applications into our daily routines , especially in the field of medicine, will become one of the most essential aids for physicians in the diagnosis and management of various health issues.

Keywords:Thyroid, FNA, artificial intelligence, convolutional neural network, digital pathology

9.KAYNAKÇA

1. Haugen, B.R., et al., *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. Thyroid, 2016. **26**(1): p. 1-133.
2. Durante, C., et al., *The natural history of benign thyroid nodules*. Jama, 2015. **313**(9): p. 926-35.
3. Cibas, E.S. and S.Z. Ali, *The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology*. Thyroid, 2017. **27**(11): p. 1341-1346.
4. Sadler, T.W., *Langman's medical embryology*. 2022: Lippincott Williams & Wilkins.
5. Gilroy, A.M., B.R. MacPherson, and L.M. Ross, *Atlas of Anatomy*. 2008: Thieme.
6. Allen, E. and A. Fingeret, *Anatomy, Head and Neck, Thyroid*, in *StatPearls*. 2023: Treasure Island (FL).
7. Hegedus, L., et al., *The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects*. J Clin Endocrinol Metab, 1983. **56**(2): p. 260-3.
8. Hegedus, L., S. Karstrup, and N. Rasmussen, *Evidence of cyclic alterations of thyroid size during the menstrual cycle in healthy women*. Am J Obstet Gynecol, 1986. **155**(1): p. 142-5.
9. Hanson, G.A., et al., *Thyroid gland morphology in young adults: normal subjects versus those with prior low-dose neck irradiation in childhood*. Surgery, 1983. **94**(6): p. 984-8.
10. Jacobsen, B., N. VanKampen, and J.V. Ashurst, *Anatomy, Head and Neck, Thyroid Membrane*, in *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

11. Bell, C.D., et al., *Histologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings in a case of minocycline-associated "black thyroid"*. Endocr Pathol, 2001. **12**(4): p. 443-51.
12. Veinot, J.P. and F.N. Ghadially, *Melanosis thyroidei*. Ultrastruct Pathol, 1998. **22**(5): p. 401-6.
13. Kandil, E., et al., *Papillary thyroid carcinoma in black thyroids*. Head Neck, 2011. **33**(12): p. 1735-8.
14. Bann, D.V., et al., *Black thyroid*. Ear Nose Throat J, 2014. **93**(10-11): p. E54-5.
15. Thompson, A.D., et al., *Hypopigmentation of a papillary carcinoma arising in a black thyroid*. Mod Pathol, 1999. **12**(12): p. 1181-5.
16. Brown, R.A., M. Al-Moussa, and J. Beck, *Histometry of normal thyroid in man*. J Clin Pathol, 1986. **39**(5): p. 475-82.
17. Nilsson, M. and H. Fagman, *Mechanisms of thyroid development and dysgenesis: an analysis based on developmental stages and concurrent embryonic anatomy*. Curr Top Dev Biol, 2013. **106**: p. 123-70.
18. Shepard, T.H., *Onset of function in the human fetal thyroid: biochemical and radioautographic studies from organ culture*. J Clin Endocrinol Metab, 1967. **27**(7): p. 945-58.
19. Rosai, J. and L.V. Ackerman, *Rosai and Ackerman's surgical pathology*. 2011, Mosby Edinburgh: Edinburgh.
20. Pearse, A.G., *The cytochemistry of the thyroid C cells and their relationship to calcitonin*. Proc R Soc Lond B Biol Sci, 1966. **164**(996): p. 478-87.
21. Teitlebaum, S.L., K.E. Moore, and W. Shieber, *Parafollicular cells in the normal human thyroid*. Nature, 1971. **230**(5292): p. 334-5.
22. WOLFE, H.J., et al., *Distribution of calcitonin-containing cells in the normal neonatal human thyroid gland: a correlation of morphology with peptide content*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1975. **41**(6): p. 1076-1081.
23. O'toole, K., C. Fenoglio-Preiser, and N. Pushparaj, *Endocrine changes associated with the human aging process: III. Effect of age on the number of calcitonin immunoreactive cells in the thyroid gland*. Human pathology, 1985. **16**(10): p. 991-1000.

24. Gibson, W., T.-C. Peng, and B.P. Croker, *Age-associated C-cell hyperplasia in the human thyroid*. The American Journal of Pathology, 1982. **106**(3): p. 388.
25. DeLellis, R., G. Nunnemacher, and H. Wolfe, *C-cell hyperplasia. An ultrastructural analysis*. Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology, 1977. **36**(3): p. 237-248.
26. Núñez, A., et al., *Neurodevelopmental assessment of patients with congenital hypothyroidism*. Revista Medica De Chile, 2017. **145**(12): p. 1579-1587.
27. Singh, S. and S. Sandhu, *Thyroid disease and pregnancy*. 2019.
28. Sorisky, A., *Subclinical Hypothyroidism—What is Responsible for its Association with Cardiovascular Disease?* European Endocrinology, 2016. **12**(2): p. 96.
29. Braun, D. and U. Schweizer, *Thyroid hormone transport and transporters*. Vitamins and hormones, 2018. **106**: p. 19-44.
30. Mallya, M. and A.L. Ogilvy-Stuart, *Thyrotropic hormones*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2018. **32**(1): p. 17-25.
31. Brent, G.A., *Mechanisms of thyroid hormone action*. The Journal of clinical investigation, 2012. **122**(9): p. 3035-3043.
32. Oomen, K.P., V.K. Modi, and J. Maddalozzo, *Thyroglossal duct cyst and ectopic thyroid: surgical management*. Otolaryngologic Clinics of North America, 2015. **48**(1): p. 15-27.
33. Kreft, A., T. Hansen, and C.J. Kirkpatrick, *Thyroid transcription factor 1 expression in cystic lesions of the neck: an immunohistochemical investigation of thyroglossal duct cysts, branchial cleft cysts and metastatic papillary thyroid cancer*. Virchows Archiv, 2005. **447**: p. 9-11.
34. Sauk Jr, J.J., *Ectopic lingual thyroid*. The Journal of pathology, 1970. **102**(4): p. 239-243.
35. Aguirre, A., et al., *Ectopic thyroid tissue in the submandibular region*. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, 1991. **71**(1): p. 73-76.
36. Kantelip, B., et al., *Intracardiac ectopic thyroid*. Human pathology, 1986. **17**(12): p. 1293-1296.
37. Osammor, J., C. Bulman, and R. Blewitt, *Intralaryngotracheal thyroid*. The Journal of Laryngology & Otology, 1990. **104**(9): p. 733-736.
38. Bhaskar, S.N. and J.L. Bernier, *Histogenesis of branchial cysts: a report of 468 cases*. The American journal of pathology, 1959. **35**(2): p. 407.
39. Finkle, H. and R. Goldman, *Heterotopic cartilage in the thyroid*. Archives of Pathology, 1973. **95**(1): p. 48-49.
40. Ryška, A., et al., *Intrathyroidal lymphoepithelial cyst. A report of two cases not associated with Hashimoto's thyroiditis*. Pathology-Research and Practice, 1997. **193**(11-12): p. 777-781.
41. Streutker, C.J., et al., *Epithelial cyst of thyroid*. Endocrine Pathology, 1997. **8**: p. 75-80.
42. Berger, S.A., et al., *Infectious diseases of the thyroid gland*. Reviews of infectious diseases, 1983. **5**(1): p. 108-122.
43. Leung, A.M., *Landmark Discoveries in Maternal–Fetal Thyroid Disease Over the Past Century*. Thyroid, 2023. **33**(5): p. 538-546.
44. Pearce, E.N., A.P. Farwell, and L.E. Braverman, *Thyroiditis*. New England Journal of Medicine, 2003. **348**(26): p. 2646-2655.
45. Herndon, M.D., et al., *Thyroid abscess: case report and review of the literature*. The American Surgeon, 2007. **73**(7): p. 725-728.
46. Stein, A.A., I. Hernandez, and J.C. McClintock, *Subacute granulomatous thyroiditis: a clinicopathologic review*. Annals of Surgery, 1961. **153**(1): p. 149.
47. Carney, J.A., et al., *Palpation thyroiditis (multifocal granulomatous folliculitis)*. American Journal of Clinical Pathology, 1975. **64**(5): p. 639-647.
48. Sachs, M.K., G. Dickinson, and K. Amazon, *Tuberculous adenitis of the thyroid mimicking subacute thyroiditis*. The American journal of medicine, 1988. **85**(4): p. 573-575.
49. Isern, V., et al., *Sarcoidosis and autoimmune thyroid disease. A case series of ten patients*. Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases: Official Journal of WASOG, 2007. **24**(2): p. 148-152.
50. Mizukami, Y., et al., *Sarcoidosis of the thyroid gland manifested initially as thyroid tumor*. Pathology-Research and Practice, 1994. **190**(12): p. 1201-1205.
51. Dayan, C.M. and G.H. Daniels, *Chronic autoimmune thyroiditis*. New England journal of medicine, 1996. **335**(2): p. 99-107.

52. Dong, Y. and D. Fu, *Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014. **18**(23): p. 3611-3618.
53. HIROTA, Y., et al., *Thyroid function and histology in forty-five patients with hyperthyroid Graves' disease in clinical remission more than ten years after thionamide drug treatment*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1986. **62**(1): p. 165-169.
54. McGrogan, A., et al., *The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature*. Clinical endocrinology, 2008. **69**(5): p. 687-696.
55. Takasu, N., et al., *Graves' disease following hypothyroidism due to Hashimoto's disease: studies of eight cases*. Clinical endocrinology, 1990. **33**(6): p. 687-698.
56. Caturegli, P., A. De Remigis, and N. Rose, *Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria*. Autoimmunity reviews, 2014. **13**(4-5): p. 391-397.
57. Hashimoto, H., *Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (struma lymphomatosa)*. Arch Klin Chir, 1912. **97**(219): p. 219-248.
58. Mizukami, Y., et al., *Chronic thyroiditis: thyroid function and histologic correlations in 601 cases*. Human pathology, 1992. **23**(9): p. 980-988.
59. Mizukami, Y., et al., *Pathology of chronic thyroiditis: a new clinically relevant classification*. Pathology annual, 1994. **29**: p. 135-158.
60. Dahlgren, M., et al., *Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(9): p. 1312-8.
61. Papi, G., et al., *Riedel's thyroiditis: clinical, pathological and imaging features*. Int J Clin Pract, 2002. **56**(1): p. 65-7.
62. Malotte, M.J., G.D. Chonkich, and C.W. Zuppan, *Riedel's thyroiditis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1991. **117**(2): p. 214-7.
63. Schwaegerle, S.M., T.W. Bauer, and C.B. Esselstyn, Jr., *Riedel's thyroiditis*. Am J Clin Pathol, 1988. **90**(6): p. 715-22.
64. Rao, C.R., G.C. Ferguson, and V.N. Kyle, *Retroperitoneal fibrosis associated with Riedel's struma*. Can Med Assoc J, 1973. **108**(8): p. 1019-21.
65. Hines, R.C., et al., *Invasive fibrous (Riedel's) thyroiditis with bilateral fibrous parotitis*. Jama, 1970. **213**(5): p. 869-71.
66. Christofer Juhlin, C., O. Mete, and Z.W. Baloch, *The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading*. Endocr Relat Cancer, 2023. **30**(2).
67. Baloch, Z.W., et al., *Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms*. Endocrine pathology, 2022. **33**(1): p. 27-63.
68. Xu, B. and R.A. Ghossein, *Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP): An Update*. Head Neck Pathol, 2020. **14**(2): p. 303-310.
69. Papotti, M., et al., *RET/PTC activation in hyalinizing trabecular tumors of the thyroid*. Am J Surg Pathol, 2000. **24**(12): p. 1615-21.
70. Boyle, D.P. and D.C. Allen, *Histopathology Reporting: Guidelines for Surgical Cancer*. 2020: Springer Nature.
71. Allen, D.C., *Histopathology reporting*. Springer.
72. Mete, O. and S.L. Asa, *Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation*. Mod Pathol, 2011. **24**(12): p. 1545-52.
73. Bai, S., et al., *Poorly differentiated oncocytic (Hürthle cell) follicular carcinoma: an institutional experience*. Endocrine pathology, 2015. **26**: p. 164-169.
74. Luo, Y., et al., *Clinical, Pathological, and Molecular Characteristics Correlating to the Occurrence of Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Front Oncol, 2020. **10**: p. 549882.
75. Ragazzi, M., et al., *Update on anaplastic thyroid carcinoma: morphological, molecular, and genetic features of the most aggressive thyroid cancer*. Int J Endocrinol, 2014. **2014**: p. 790834.
76. Erickson, L.A., *Anaplastic Thyroid Carcinoma*. Mayo Clin Proc, 2021. **96**(7): p. 2008-2011.
77. Kunstman, J.W., et al., *Characterization of the mutational landscape of anaplastic thyroid cancer via whole-exome sequencing*. Hum Mol Genet, 2015. **24**(8): p. 2318-29.
78. Fuchs, T.L., et al., *A Proposed Grading Scheme for Medullary Thyroid Carcinoma Based on Proliferative Activity (Ki-67 and Mitotic Count) and Coagulative Necrosis*. Am J Surg Pathol, 2020. **44**(10): p. 1419-1428.

79. Xu, B., et al., *International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System: A Validated Grading System for Medullary Thyroid Carcinoma*. J Clin Oncol, 2022. **40**(1): p. 96-104.
80. Volante, M., et al., *Mixed medullary-follicular thyroid carcinoma. Molecular evidence for a dual origin of tumor components*. Am J Pathol, 1999. **155**(5): p. 1499-509.
81. Kostoglou-Athanassiou, I., et al., *Mixed medullary-follicular thyroid carcinoma. Report of a case and review of the literature*. Horm Res, 2004. **61**(6): p. 300-4.
82. Wenig, B.M., C.F. Adair, and C.S. Heffess, *Primary mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland: a report of six cases and a review of the literature of a follicular epithelial-derived tumor*. Hum Pathol, 1995. **26**(10): p. 1099-108.
83. Desai, M.A., et al., *Secretory Carcinoma of the Thyroid Gland: Report of a Highly Aggressive Case Clinically Mimicking Undifferentiated Carcinoma and Review of the Literature*. Head Neck Pathol, 2019. **13**(4): p. 562-572.
84. Chambers, M., et al., *Salivary-Like Tumors of the Thyroid: A Comprehensive Review of Three Rare Carcinomas*. Head Neck Pathol, 2021. **15**(1): p. 212-224.
85. Sukumar, J.S., et al., *Activating BRAF mutation in sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid gland: two case reports and review of the literature*. J Med Case Rep, 2019. **13**(1): p. 385.
86. Erickson, L.A., *Unique Clinical Significance of the Cribiform-Morular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma*. Mayo Clin Proc, 2020. **95**(4): p. 831-833.
87. Lam, A.K. and M. Fridman, *Characteristics of cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma in post-Chernobyl affected region*. Hum Pathol, 2018. **74**: p. 170-177.
88. Kwon, Y., et al., *Clinicopathological and immunohistochemical studies of thymic-related tumours in thyroid gland: report of five cases*. Histopathology, 2006. **48**(3): p. 312-5.
89. Yamashita, H., et al., *Cervical thymoma and incidence of cervical thymus*. Acta Pathol Jpn, 1983. **33**(1): p. 189-94.
90. Iwasa, K., et al., *Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE) of the thyroid*. Head Neck, 2002. **24**(9): p. 888-93.
91. Folpe, A.L., et al., *Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation: a morphologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 11 cases*. Am J Surg Pathol, 2009. **33**(8): p. 1179-86.
92. Recondo, G., Jr., et al., *Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation: A case report and comprehensive review of the literature and treatment options*. Head Neck, 2015. **37**(5): p. 746-54.
93. Chan, J.K. and J. Rosai, *Tumors of the neck showing thymic or related branchial pouch differentiation: a unifying concept*. Hum Pathol, 1991. **22**(4): p. 349-67.
94. Asa, S.L., et al., *Primary thyroid thymoma: a distinct clinicopathologic entity*. Hum Pathol, 1988. **19**(12): p. 1463-7.
95. Ito, Y., et al., *Clinicopathologic significance of intrathyroidal epithelial thymoma/carcinoma showing thymus-like differentiation: a collaborative study with Member Institutes of The Japanese Society of Thyroid Surgery*. Am J Clin Pathol, 2007. **127**(2): p. 230-6.
96. Guilmette, J., et al., *Primary Thyroid Neoplasm with Fetal Morphology Associated with DICER1 Mutations: Expanding the Diagnostic Profile of Thyroblastoma*. Thyroid, 2022. **32**(11): p. 1423-1428.
97. Marqusee, E., et al., *Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease*. Annals of internal medicine, 2000. **133**(9): p. 696-700.
98. Şişik, A., F. Başak, and E. Köse, *Current approach to thyroid nodules: Review of "ATA 2015" and "AACE/ACE/AME 2016" guidelines*. Archives of Clinical and Experimental Medicine, 2017. **2**(1): p. 18-23.
99. 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.
100. 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.
101. Carmeci, C., et al., *Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses*. Thyroid, 1998. **8**(4): p. 283-9.
102. Danese, D., et al., *Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules*. Thyroid, 1998. **8**(1): p. 15-21.

103. Ali, S.Z. and E.S. Cibas, *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology*. Vol. 11. 2010: Springer.
104. Angell, T.E., et al., *Reasons associated with total thyroidectomy as initial surgical management of an indeterminate thyroid nodule*. *Annals of Surgical Oncology*, 2018. **25**: p. 1410-1417.
105. Baloch, Z. and V.A. LiVolsi, *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology (TBSRTC): from look-backs to look-ahead*. *Diagnostic Cytopathology*, 2020. **48**(10): p. 862-866.
106. Carty, S.E., et al., *The clinical utility of molecular testing in the management of thyroid follicular neoplasms (Bethesda IV nodules)*. *Annals of surgery*, 2020. **272**(4): p. 621-627.
107. McDow, A.D., et al., *Thyroid lobectomy for low-risk papillary thyroid cancer: a national survey of low-and high-volume surgeons*. *Annals of Surgical Oncology*, 2021. **28**(7): p. 3568-3575.
108. Twining, C.L., M.A. Lupo, and R.M. Tuttle, *Implementing key changes in the American Thyroid Association 2015 thyroid nodules/differentiated thyroid cancer guidelines across practice types*. *Endocrine Practice*, 2018. **24**(9): p. 833-840.
109. Wang, Z., et al., *Quantitative analysis of the benefits and risk of thyroid nodule evaluation in patients ≥ 70 years old*. *Thyroid*, 2018. **28**(4): p. 465-471.
110. Oertel, Y.C., *Unsatisfactory (vs. nondiagnostic) thyroidal aspirates: a semantic issue?* *Diagn Cytopathol*, 2006. **34**(2): p. 87-8.
111. Redman, R., B.J. Yoder, and N.A. Massoll, *Perceptions of diagnostic terminology and cytopathologic reporting of fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules: a survey of clinicians and pathologists*. *Thyroid*, 2006. **16**(10): p. 1003-8.
112. Ng, D.L., et al., *A Large Thyroid Fine Needle Aspiration Biopsy Cohort with Long-Term Population-Based Follow-Up*. *Thyroid*, 2021. **31**(7): p. 1086-1095.
113. Espinosa De Ycaza, A.E., et al., *Risk of malignancy in thyroid nodules with non-diagnostic fine-needle aspiration: a retrospective cohort study*. *Thyroid*, 2016. **26**(11): p. 1598-1604.
114. Haider, A.S., et al., *The impact of using defined criteria for adequacy of fine needle aspiration cytology of the thyroid in routine practice*. *Diagnostic cytopathology*, 2011. **39**(2): p. 81-86.
115. Sudilovsky, D., *Interpretation of the paucicellular thyroid fine needle aspiration biopsy specimen*. *AJSP: Reviews & Reports*, 2005. **10**(2): p. 68-73.
116. Renshaw, A.A., *Does a repeated benign aspirate change the risk of malignancy after an initial atypical thyroid fine-needle aspiration?* *American journal of clinical pathology*, 2010. **134**(5): p. 788-792.
117. Vivero, M., A.A. Renshaw, and J.F. Krane, *Adequacy criteria for thyroid FNA evaluated by ThinPrep slides only*. *Cancer Cytopathology*, 2017. **125**(7): p. 534-543.
118. 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*. *Diagnostic cytopathology*, 2008. **36**(6): p. 407-424.
119. 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*. *Diagnostic cytopathology*, 2008. **36**(3): p. 161-166.
120. Jaragh, M., et al., *Predictors of malignancy in thyroid fine-needle aspirates "cyst fluid only" cases: Can potential clues of malignancy be identified?* *Cancer Cytopathology: A Journal of the American Cancer Society*, 2009. **117**(5): p. 305-310.
121. Choi, W.J., et al., *Management of cystic or predominantly cystic thyroid nodules: role of simple aspiration of internal fluid*. *Endocrine Research*, 2015. **40**(4): p. 215-219.
122. Renshaw, A.A., *Evidence-based criteria for adequacy in thyroid fine-needle aspiration*. *American journal of clinical pathology*, 2002. **118**(4): p. 518-521.
123. Nguyen, G., *Fineneedle aspiration biopsy cytology of the thyroid. Its value and limitations in the diagnosis and management of solitary thyroid nodules*. *Pathol. Annu.*, 1991. **26**: p. 63-91.
124. Crothers, B., et al., *Nondiagnostic*, in *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. 2023, Springer. p. 11-23.
125. Anderson, T.J., et al., *Management of nodules with initially nondiagnostic results of thyroid fine-needle aspiration: can we avoid repeat biopsy?* *Radiology*, 2014. **272**(3): p. 777-784.

126. 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.
127. Yassa, L., et al., *Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation*. Cancer, 2007. **111**(6): p. 508-16.
128. 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.
129. Grant, C.S., et al., *Long-term follow-up of patients with benign thyroid fine-needle aspiration cytologic diagnoses*. Surgery, 1989. **106**(6): p. 980-5; discussion 985-6.
130. Keyhani-Rofagha, S., et al., *Black thyroid: a pitfall for aspiration cytology*. Diagnostic cytopathology, 1991. **7**(6): p. 640-643.
131. Oertel, Y.C., et al., *Black thyroid revisited: Cytologic diagnosis in fine-needle aspirates is unlikely*. Diagnostic Cytopathology, 2006. **34**(2): p. 106-111.
132. Özdemir, B., P. Uyar, and F. Özdemir, *Diagnosing amyloid goitre with thyroid aspiration biopsy*. Cytopathology, 2006. **17**(5): p. 262-266.
133. Anderson, S.R., et al., *Can cytomorphology differentiate between benign nodules and tumors arising in Graves' disease?* Diagnostic Cytopathology, 2004. **31**(1): p. 64-67.
134. BALOCH, Z.W., et al., *Fine-needle aspiration of thyroid: an institutional experience*. Thyroid, 1998. **8**(7): p. 565-569.
135. 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 cytologica, 1996. **40**(6): p. 1189-1197.
136. El Hussein, S. and Y. Omarzai, *Histologic findings and cytological alterations in thyroid nodules after radioactive iodine treatment for Graves' disease: a diagnostic dilemma*. International Journal of Surgical Pathology, 2017. **25**(4): p. 314-318.
137. Hang, J.-F., et al., *Diagnostic accuracy of fine needle aspiration in thyroid nodules arising in patients with graves disease*. Acta Cytologica, 2017. **61**(2): p. 117-124.
138. Söderström, N. and G. Nilsson, *Cytologic diagnosis of thyrotoxicosis*. Acta Medica Scandinavica, 1979. **205**(1-6): p. 263-265.
139. Maitra, M., , *The endocrine system*. Robbins and Cotran Pathologic basis of disease, 2005: p. 1155-1226.
140. Deshpande, V., *IgG4 related disease of the head and neck*. Head and neck pathology, 2015. **9**(1): p. 24-31.
141. Bakhos, R., et al., *Fine-needle aspiration of the thyroid: rate and causes of cytohistopathologic discordance*. Diagn Cytopathol, 2000. **23**(4): p. 233-7.
142. Chehade, J.M., et al., *Role of repeated fine-needle aspiration of thyroid nodules with benign cytologic features*. Endocr Pract, 2001. **7**(4): p. 237-43.
143. Illouz, F., et al., *Usefulness of repeated fine-needle cytology in the follow-up of non-operated thyroid nodules*. Eur J Endocrinol, 2007. **156**(3): p. 303-8.
144. Oertel, Y.C., et al., *Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs*. Thyroid, 2007. **17**(11): p. 1061-6.
145. Orlandi, A., et al., *Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up*. Thyroid, 2005. **15**(3): p. 274-8.
146. Porterfield, J.R., Jr., et al., *Reliability of benign fine needle aspiration cytology of large thyroid nodules*. Surgery, 2008. **144**(6): p. 963-8; discussion 968-9.
147. Tee, Y.Y., et al., *Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review*. Ann Surg, 2007. **246**(5): p. 714-20.
148. Cibas, E.S., et al., *A prospective assessment defining the limitations of thyroid nodule pathologic evaluation*. Ann Intern Med, 2013. **159**(5): p. 325-32.
149. Henry, M., *The potential for overuse of atypical thyroid diagnoses*. Cancer Cytopathol, 2012. **120**(2): p. 108-10.
150. Padmanabhan, V., et al., *Reproducibility of atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance category using the bethesda system for reporting thyroid cytology when reviewing slides from different institutions: A study of interobserver variability among cytopathologists*. Diagn Cytopathol, 2017. **45**(5): p. 399-405.

151. Seningen, J.L., A. Nassar, and M.R. Henry, *Correlation of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology with corresponding histology at Mayo Clinic, 2001-2007: an institutional experience of 1,945 cases*. *Diagn Cytopathol*, 2012. **40 Suppl 1**: p. E27-32.
152. VanderLaan, P.A., A.A. Renshaw, and J.F. Krane, *Atypia of undetermined significance and nondiagnostic rates in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology are inversely related*. *Am J Clin Pathol*, 2012. **137**(3): p. 462-5.
153. Jin, X., et al., *Performance of Afirma genomic sequencing classifier and histopathological outcome are associated with patterns of atypia in Bethesda category III thyroid nodules*. *Cancer Cytopathology*, 2022. **130**(11): p. 891-898.
154. Faquin, W.C., E.S. Cibas, and A.A. Renshaw, *"Atypical" cells in fine-needle aspiration biopsy specimens of benign thyroid cysts*. *Cancer*, 2005. **105**(2): p. 71-9.
155. Harshan, M., et al., *Papillary thyroid carcinoma with atypical histiocytoid cells on fine-needle aspiration*. *Diagn Cytopathol*, 2009. **37**(4): p. 244-50.
156. 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.
157. Yang, G.C., C.M. Stern, and A.V. Messina, *Cystic papillary thyroid carcinoma in fine needle aspiration may represent a subset of the encapsulated variant in WHO classification*. *Diagn Cytopathol*, 2010. **38**(10): p. 721-6.
158. Darbinyan, A., et al., *Cytomorphologic features of thyroid disease in patients with DICER1 mutations: a report of cytology-histopathology correlation in 7 patients*. *Cancer Cytopathology*, 2020. **128**(10): p. 746-756.
159. Baloch, Z., et al., *Role of repeat fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in the management of thyroid nodules*. *Diagnostic cytopathology*, 2003. **29**(4): p. 203-206.
160. VanderLaan, P.A., E. Marqusee, and J.F. Krane, *Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: should repeated fna be the preferred initial approach?* *American Journal of Clinical Pathology*, 2011. **135**(5): p. 770-775.
161. Abi-Raad, R., et al., *Copy number variations identified in thyroid FNA specimens are associated with Hürthle cell cytomorphology*. *Cancer Cytopathology*, 2022. **130**(6): p. 415-422.
162. Angell, T.E., et al., *Independent comparison of the Afirma genomic sequencing classifier and gene expression classifier for cytologically indeterminate thyroid nodules*. *Thyroid*, 2019. **29**(5): p. 650-656.
163. Chen, T., et al., *The role of the ThyroSeq v3 molecular test in the surgical management of thyroid nodules in the Canadian public health care setting*. *Thyroid*, 2020. **30**(9): p. 1280-1287.
164. Desai, D., et al., *ThyroSeq v3 for Bethesda III and IV: an institutional experience*. *Cancer Cytopathology*, 2021. **129**(2): p. 164-170.
165. Endo, M., et al., *use of molecular diagnostic tests in thyroid nodules with hürthle cell-dominant cytology*. *Thyroid*, 2020. **30**(9): p. 1390-1392.
166. Ganly, I., et al., *Integrated genomic analysis of Hürthle cell cancer reveals oncogenic drivers, recurrent mitochondrial mutations, and unique chromosomal landscapes*. *Cancer cell*, 2018. **34**(2): p. 256-270. e5.
167. Gopal, R.K., et al., *Widespread chromosomal losses and mitochondrial DNA alterations as genetic drivers in Hürthle cell carcinoma*. *Cancer Cell*, 2018. **34**(2): p. 242-255. e5.
168. Harrell, R.M., et al., *Statistical comparison of Afirma GSC and Afirma GEC outcomes in a community endocrine surgical practice: early findings*. *Endocrine Practice*, 2019. **25**(2): p. 161-164.
169. Hu, M.I., et al., *Afirma genomic sequencing classifier and Xpression atlas molecular findings in consecutive Bethesda III-VI thyroid nodules*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021. **106**(8): p. 2198-2207.
170. Ohori, N.P., et al., *Benign call rate and molecular test result distribution of ThyroSeq v3*. *Cancer cytopathology*, 2019. **127**(3): p. 161-168.
171. Onken, A.M., et al., *Combined molecular and histologic end points inform cancer risk estimates for thyroid nodules classified as atypia of undetermined significance*. *Cancer Cytopathology*, 2021. **129**(12): p. 947-955.

172. San Martin, V.T., et al., *Real-world comparison of Afirma GEC and GSC for the assessment of cytologically indeterminate thyroid nodules*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020. **105**(3): p. e428-e435.
173. Doerfler, W.R., et al., *Molecular alterations in Hürthle cell nodules and preoperative cancer risk*. Endocrine-Related Cancer, 2021. **28**(5): p. 301-309.
174. Faquin, W.C., et al., *Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. Cancer cytopathology, 2016. **124**(3): p. 181-187.
175. Haaga, E., et al., *Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features is not a cytological diagnosis, but it influences cytological diagnosis outcomes: a systematic review and meta-analysis*. Acta Cytologica, 2022. **66**(2): p. 85-105.
176. Mito, J.K., et al., *A modified reporting approach for thyroid FNA in the NIFTP era: A 1-year institutional experience*. Cancer Cytopathology, 2017. **125**(11): p. 854-864.
177. 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 oncology, 2016. **2**(8): p. 1023-1029.
178. Strickland, K.C., et al., *The impact of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on rates of malignancy for fine-needle aspiration diagnostic categories*. Thyroid, 2015. **25**(9): p. 987-992.
179. Sung, S., et al., *Incidence of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features and change in risk of malignancy for "The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology"*. Journal of the American Society of Cytopathology, 2019. **8**(3): p. 133-140.
180. Zhou, H., et al., *Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): implications for the risk of malignancy (ROM) in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC)*. Cancer Cytopathology, 2018. **126**(1): p. 20-26.
181. Chen, Y.H., et al., *The importance of risk of neoplasm as an outcome in cytologic-histologic correlation studies on thyroid fine needle aspiration*. Diagnostic Cytopathology, 2020. **48**(12): p. 1237-1243.
182. Conzo, G., et al., *Surgical treatment of thyroid follicular neoplasms: results of a retrospective analysis of a large clinical series*. Endocrine, 2017. **55**: p. 530-538.
183. 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*. American journal of clinical pathology, 2008. **130**(5): p. 736-744.
184. Li, W., et al., *Implementing noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features may potentially impact the risk of malignancy for thyroid nodules categorized as AUS/FLUS and FN/SFN*. Diagnostic Cytopathology, 2018. **46**(2): p. 148-153.
185. Brandler, T.C., et al., *Can noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features be distinguished from classic papillary thyroid carcinoma and follicular adenomas by fine-needle aspiration?* Cancer Cytopathology, 2017. **125**(6): p. 378-388.
186. Maletta, F., et al., *Cytological features of "noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features" and their correlation with tumor histology*. Human pathology, 2016. **54**: p. 134-142.
187. Krane, J.F., et al., *Coming to terms with NIFTP: a provisional approach for cytologists*. Cancer cytopathology, 2016. **124**(11): p. 767-772.
188. Bychkov, A., et al., *Low rate of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features in Asian practice*. Thyroid, 2017. **27**(7): p. 983-984.
189. Geramizadeh, B. and Z. Maleki, *Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): A review and update*. Endocrine, 2019. **64**: p. 433-440.
190. Macerola, E., A. Proietti, and F. Basolo, *Noninvasive follicular neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): a new entity*. Gland Surgery, 2020. **9**(Suppl 1): p. S47.
191. Mahajan, S., et al., *Cytopathology of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: A comparative study with similar patterned papillary thyroid carcinoma variants*. Cytopathology, 2018. **29**(3): p. 233-240.

192. Rana, C., et al., *Noninvasive follicular neoplasm with papillary like nuclear features: a comprehensive analysis with a diagnostic algorithm*. Diagnostic Cytopathology, 2020. **48**(4): p. 330-341.
193. Song, S., et al., *Pre-operative features of non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features: an analysis of their cytological, gene expression classifier and sonographic findings*. Cytopathology, 2017. **28**(6): p. 488-494.
194. Zhao, L., et al., *Cytological, molecular, and clinical features of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features versus invasive forms of follicular variant of papillary thyroid carcinoma*. Cancer cytopathology, 2017. **125**(5): p. 323-331.
195. Pusztaszeri, M. and M. Bongiovanni, *The impact of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) on the diagnosis of thyroid nodules*. Gland surgery, 2019. **8**(Suppl 2): p. S86.
196. Suzuki, A., et al., *Fine-needle aspiration of parathyroid adenomas: indications as a diagnostic approach*. Diagnostic Cytopathology, 2021. **49**(1): p. 70-76.
197. Takada, N., et al., *Diagnostic value of GATA-3 in cytological identification of parathyroid tissues*. Endocrine Journal, 2016. **63**(7): p. 621-626.
198. Hirokawa, M., et al., *Criteria for follow-up of thyroid nodules diagnosed as follicular neoplasm without molecular testing—The experience of a high-volume thyroid centre in Japan*. Diagnostic Cytopathology, 2022. **50**(5): p. 223-229.
199. Hurthle, K., *A study of the secretory process of the thyroid gland*. Arch FD Ges Physiol, 1894. **56**: p. 10-44.
200. Askanazy, M., *Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntniss des Morbus Basedowii, insbesondere über die dabei auftretende Muskelerkrankung*. Dtsch Arch Klin Med, 1898. **61**(118): p. e86.
201. Maximo, V., et al., *Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich (Hürthle cell) tumours of the thyroid*. British journal of cancer, 2005. **92**(10): p. 1892-1898.
202. Máximo, V., et al., *The biology and the genetics of Hürthle cell tumors of the thyroid*. Endocrine-Related Cancer, 2016. **23**(12): p. X2-X2.
203. Máximo, V., E. Rios, and M. Sobrinho-Simões, *Oncocytic lesions of the thyroid, kidney, salivary glands, adrenal cortex, and parathyroid glands*. International journal of surgical pathology, 2014. **22**(1): p. 33-36.
204. Máximo, V., et al., *Mitochondrial DNA somatic mutations (point mutations and large deletions) and mitochondrial DNA variants in human thyroid pathology: a study with emphasis on Hürthle cell tumors*. The American journal of pathology, 2002. **160**(5): p. 1857-1865.
205. French, C.A., et al., *Genetic and biological subgroups of low-stage follicular thyroid cancer*. Am J Pathol, 2003. **162**(4): p. 1053-60.
206. Nikiforova, M.N., et al., *PAX8-PPARgamma rearrangement in thyroid tumors: RT-PCR and immunohistochemical analyses*. Am J Surg Pathol, 2002. **26**(8): p. 1016-23.
207. Auger, M., *Hürthle cells in fine-needle aspirates of the thyroid: A review of their diagnostic criteria and significance*. Cancer cytopathology, 2014. **122**(4): p. 241-249.
208. Canberk, S., V.A. LiVolsi, and Z. Baloch, *Oncocytic lesions of the neuroendocrine system*. Advances in Anatomic Pathology, 2014. **21**(2): p. 69-82.
209. Clark, D.P. and W.C. Faquin, *Thyroid cytopathology*. Vol. 8. 2010: Springer Science & Business Media.
210. Nikiforova, M.N., et al., *Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules*. Cancer, 2018. **124**(8): p. 1682-1690.
211. Patel, K.N., et al., *Performance of a genomic sequencing classifier for the preoperative diagnosis of cytologically indeterminate thyroid nodules*. JAMA surgery, 2018. **153**(9): p. 817-824.
212. Renshaw, A.A., *Accuracy of thyroid fine-needle aspiration using receiver operator characteristic curves*. American journal of clinical pathology, 2001. **116**(4): p. 477-482.
213. Rosai J, D.R., Carcangiu ML, et al, *Tumors of the thyroid gland and parathyroid gland*.

Atlas of tumor pathology. 2014, Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology.

214. Yang, Y.J. and K.K. Khurana, *Diagnostic utility of intracytoplasmic lumen and transgressing vessels in evaluation of Hürthle cell lesions by fine-needle aspiration*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2001. **125**(8): p. 1031-1035.
215. Wong, K.S., et al., *Malignancy risk for solitary and multiple nodules in Hürthle cell–predominant thyroid fine-needle aspirations: A multi-institutional study*. Cancer cytopathology, 2020. **128**(1): p. 68-75.
216. Takashima, S., et al., *Thyroid nodules associated with Hashimoto thyroiditis: assessment with US*. Radiology, 1992. **185**(1): p. 125-130.
217. Saglietti, C., et al., *FNA diagnosis of poorly differentiated thyroid carcinoma. A review of the recent literature*. Cytopathology, 2017. **28**(6): p. 467-474.
218. Layfield, L., *Fine needle aspiration cytology of cystic parathyroid lesions. A cytomorphologic overlap with cystic lesions of the thyroid*. Acta cytologica, 1991. **35**(4): p. 447-450.
219. Owens, C.L., et al., *Parathyroid hormone assay in fine-needle aspirate is useful in differentiating inadvertently sampled parathyroid tissue from thyroid lesions*. Diagnostic cytopathology, 2008. **36**(4): p. 227-231.
220. Tseng, F.-Y., Y.-L. Hsiao, and T.-C. Chang, *Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of parathyroid lesions*. Acta cytologica, 2002. **46**(6): p. 1029-1036.
221. Yu, Q., et al., *Parathyroid neoplasms: immunohistochemical characterization and long noncoding RNA (lncRNA) expression*. Endocrine Pathology, 2019. **30**: p. 96-105.
222. Du, Z.H., et al., *Granular cell tumor of the thyroid: Clinical and pathological characteristics of a rare case in a 14-year-old girl*. Oncology Letters, 2015. **9**(2): p. 777-779.
223. Paproski, S.M. and D.A. Owen, *Granular cell tumor of the thyroid*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2001. **125**(4): p. 544-546.
224. Bongiovanni, M., et al., *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis*. Acta cytologica, 2012. **56**(4): p. 333-339.
225. Harvey, A.M., D.R. Mody, and M. Amrikachi, *Thyroid fine-needle aspiration reporting rates and outcomes before and after Bethesda implementation within a combined academic and community hospital system*. Archives of Pathology and Laboratory Medicine, 2013. **137**(11): p. 1664-1668.
226. Krane, J.F., et al., *The atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance: malignant ratio: a proposed performance measure for reporting in The Bethesda System for thyroid cytopathology*. Cancer Cytopathology, 2012. **120**(2): p. 111-116.
227. Olson, M.T., et al., *'Suspicious for Papillary Thyroid Carcinoma' before and after The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Impact of Standardized Terminology*. Acta cytologica, 2014. **58**(1): p. 15-22.
228. Jing, X. and C.W. Michael, *Potential pitfalls for false suspicion of papillary thyroid carcinoma: a cytohistologic review of 22 cases*. Diagnostic cytopathology, 2012. **40**(S1): p. E74-E79.
229. Krauss, E.A., et al., *Application of the Bethesda classification for thyroid fine-needle aspiration: institutional experience and meta-analysis*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2016. **140**(10): p. 1121-1131.
230. Renshaw, A.A., *Subclassification of atypical cells of undetermined significance in direct smears of fine-needle aspirations of the thyroid: distinct patterns and associated risk of malignancy*. Cancer cytopathology, 2011. **119**(5): p. 322-327.
231. VanderLaan, P.A., E. Marqusee, and J.F. Krane, *Features associated with locoregional spread of papillary carcinoma correlate with diagnostic category in the Bethesda System for reporting thyroid cytopathology*. Cancer cytopathology, 2012. **120**(4): p. 245-253.
232. Deniwar, A., et al., *Examining the Bethesda criteria risk stratification of thyroid nodules*. Pathology-Research and Practice, 2015. **211**(5): p. 345-348.
233. Ferris, R.L., et al., *American Thyroid Association statement on surgical application of molecular profiling for thyroid nodules: current impact on perioperative decision making*. Thyroid, 2015. **25**(7): p. 760-768.
234. Jo, V.Y., et al., *Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. American journal of clinical pathology, 2010. **134**(3): p. 450-456.

235. Mastorakis, E., et al., *Fine needle aspiration cytology of nodular thyroid lesions: a 2-year experience of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology in a large regional and a university hospital, with histological correlation*. Cytopathology, 2014. **25**(2): p. 120-128.
236. Sarkis, L., et al., *The Australian experience with the Bethesda classification system for thyroid fine needle aspiration biopsies*. Pathology, 2014. **46**(7): p. 592-595.
237. Theoharis, C., et al., *The impact of implementing The Bethesda System for reporting of thyroid FNA at an academic center*. Diagnostic Cytopathology, 2013. **41**(10): p. 858-863.
238. Randolph, G.W. and D. Kamani, *The importance of preoperative laryngoscopy in patients undergoing thyroidectomy: voice, vocal cord function, and the preoperative detection of invasive thyroid malignancy*. Surgery, 2006. **139**(3): p. 357-362.
239. Lloyd, R., R. Osamura, and J. Rosai, *WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and Neuroendocrine tumours*. 2022, Lyon: IARC.
240. Miranda-Filho, A., et al., *Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study*. The lancet Diabetes & endocrinology, 2021. **9**(4): p. 225-234.
241. Roman, B.R., L.G. Morris, and L. Davies, *The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective*. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity, 2017. **24**(5): p. 332.
242. Howitt, B.E., et al., *Fine-needle aspiration diagnoses of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma*. American journal of clinical pathology, 2015. **144**(6): p. 850-857.
243. Fischer, A.H., et al., *Performance differences between conventional smears and liquid-based preparations of thyroid fine-needle aspiration samples: analysis of 47 076 responses in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Non-Gynecologic Cytology*. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2013. **137**(1): p. 26-31.
244. Lee, J.S., et al., *Liquid-based fine needle aspiration biopsy of papillary thyroid carcinoma: logistic regression analysis with conventional and new cytomorphologic features*. Acta cytologica, 2013. **57**(3): p. 233-240.
245. Lee, S.H., et al., *Liquid-based cytology improves preoperative diagnostic accuracy of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma*. Diagnostic cytopathology, 2014. **42**(1): p. 11-17.
246. Szporn, A.H., et al., *Cellular swirls in fine needle aspirates of papillary thyroid carcinoma: a new diagnostic criterion*. Modern pathology, 2006. **19**(11): p. 1470-1473.
247. Asioli, S., et al., *Cytomorphologic and Molecular Features of Hobnail Variant of Papillary Thyroid Carcinoma*.
248. Lee, Y.S., et al., *Cytologic, clinicopathologic, and molecular features of papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: 10 case reports and systematic literature review*. International journal of clinical and experimental pathology, 2015. **8**(7): p. 7988.
249. Suzuki, A., et al., *Cytological characteristics of papillary thyroid carcinoma on LBC specimens, compared with conventional specimens*. Diagnostic Cytopathology, 2015. **43**(2): p. 108-113.
250. Rupp, M. and H. Ehya, *Nuclear grooves in the aspiration cytology of papillary carcinoma of the thyroid*. Acta cytologica, 1989. **33**(1): p. 21-26.
251. Papotti, M., et al., *Confocal microscope analysis and tridimensional reconstruction of papillary thyroid carcinoma nuclei*. Virchows Archiv, 2004. **444**: p. 350-355.
252. Ellison, E., P. Lapuerta, and S.E. Martin, *Psammoma bodies in fine-needle aspirates of the thyroid: predictive value for papillary carcinoma*. Cancer Cytopathology: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 1998. **84**(3): p. 169-175.
253. Pusztaszeri, M. and M. Auger, *Update on the cytologic features of papillary thyroid carcinoma variants*. Diagnostic cytopathology, 2017. **45**(8): p. 714-730.
254. Canberk, S., et al., *Variants of papillary thyroid carcinoma: an algorithmic cytomorphology-based approach to cytology specimens*. Acta cytologica, 2020. **64**(4): p. 288-298.
255. Rossi, E.D., W.C. Faquin, and L. Pantanowitz, *Cytologic features of aggressive variants of follicular-derived thyroid carcinoma*. Cancer cytopathology, 2019. **127**(7): p. 432-446.
256. Barletta, J.A., V. Nosé, and P.M. Sadow, *Genomics and epigenomics of medullary thyroid carcinoma: From sporadic disease to familial manifestations*. Endocrine pathology, 2021. **32**: p. 35-43.

257. Chernock, R.D. and I.S. Hagemann, *Molecular pathology of hereditary and sporadic medullary thyroid carcinomas*. American journal of clinical pathology, 2015. **143**(6): p. 768-777.
258. Ciampi, R., et al., *Genetic landscape of somatic mutations in a large cohort of sporadic medullary thyroid carcinomas studied by next-generation targeted sequencing*. IScience, 2019. **20**: p. 324-336.
259. Dvorakova, S., et al., *Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinomas*. Molecular and cellular endocrinology, 2008. **284**(1-2): p. 21-27.
260. Elisei, R., et al., *Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(3): p. 682-687.
261. Elisei, R., et al., *RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(12): p. 4725-4729.
262. Eng, C., et al., *Low frequency of germline mutations in the RET proto-oncogene in patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma*. Clinical endocrinology, 1995. **43**(1): p. 123-127.
263. Sponziello, M., et al., *Whole exome sequencing identifies a germline MET mutation in two siblings with hereditary wild-type RET medullary thyroid cancer*. Human Mutation, 2018. **39**(3): p. 371-377.
264. Wells Jr, S.A., et al., *Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on medullary thyroid carcinoma*. Thyroid, 2015. **25**(6): p. 567-610.
265. Kaushal, S., et al., *Fine needle aspiration cytology of medullary carcinoma of the thyroid with a focus on rare variants: a review of 78 cases*. Cytopathology, 2011. **22**(2): p. 95-105.
266. Pusztaszeri, M.P., M. Bongiovanni, and W.C. Faquin, *Update on the cytologic and molecular features of medullary thyroid carcinoma*. Advances in Anatomic Pathology, 2014. **21**(1): p. 26-35.
267. Gucer, H., et al., *Do you know the details of your PAX8 antibody? Monoclonal PAX8 (MRQ-50) is not expressed in a series of 45 medullary thyroid carcinomas*. Endocrine pathology, 2020. **31**: p. 33-38.
268. Akslen, L.A. and V.A. LiVolsi, *Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2000. **88**(8): p. 1902-1908.
269. Carcangiu, M.L., G. Zamp, and J. Rosai, *Poorly differentiated ("insular") thyroid carcinoma: a reinterpretation of Langhans' "wuchernde Struma"*. The American journal of surgical pathology, 1984. **8**(9): p. 655-668.
270. Decaussin, M., et al., *Thyroid carcinomas with distant metastases: a review of 111 cases with emphasis on the prognostic significance of an insular component*. The American journal of surgical pathology, 2002. **26**(8): p. 1007-1015.
271. Dettmer, M., et al., *Poorly differentiated oncocytic thyroid carcinoma—diagnostic implications and outcome*. Histopathology, 2012. **60**(7): p. 1045-1051.
272. Hiltzik, D., et al., *Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2006. **106**(6): p. 1286-1295.
273. Volante, M., et al., *Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients*. Cancer, 2004. **100**(5): p. 950-957.
274. Xu, B., et al., *Primary high-grade non-anaplastic thyroid carcinoma: a retrospective study of 364 cases*. Histopathology, 2022. **80**(2): p. 322-337.
275. 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*. Journal of surgical oncology, 1996. **63**(4): p. 251-255.
276. 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. 2267-2275.
277. Hundahl, S.A., et al., *A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 1998. **83**(12): p. 2638-2648.

278. Lam, K.-y., et al., *Insular and anaplastic carcinoma of the thyroid: a 45-year comparative study at a single institution and a review of the significance of p53 and p21*. *Annals of surgery*, 2000. **231**(3): p. 329.
279. Smallridge, R.C., et al., *American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer*. *Thyroid*, 2012. **22**(11): p. 1104-1139.
280. Venkatesh, Y.S., et al., *Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 121 cases*. *Cancer*, 1990. **66**(2): p. 321-330.
281. Cabanillas, M.E., et al., *Anaplastic thyroid carcinoma: treatment in the age of molecular targeted therapy*. *Journal of oncology practice*, 2016. **12**(6): p. 511-518.
282. Baloch, Z.W., et al., *The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation*. *Cytojournal*, 2008. **5**: p. 6.
283. Chung, A.Y., et al., *Metastases to the thyroid: a review of the literature from the last decade*. *Thyroid*, 2012. **22**(3): p. 258-268.
284. Derringer, G.A., et al., *Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases*. *The American journal of surgical pathology*, 2000. **24**(5): p. 623-639.
285. Disibio, G. and S.W. French, *Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study*. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2008. **132**(6): p. 931-939.
286. IVY, H.K. *Cancer metastatic to the thyroid: a diagnostic problem*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1984. Elsevier.
287. Nakhjavani, M.K., et al., *Metastasis to the thyroid gland: a report of 43 cases*. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 1997. **79**(3): p. 574-578.
288. Schröder, S., C. Bürk, and K. De Heer, *Metastases in the thyroid gland*. *Langenbecks Archiv für Chirurgie*, 1987. **370**: p. 25-35.
289. Willis, R.A., *The spread of tumors in the human body*. 1952: Butterworth.
290. Wang, S.A., et al., *Hodgkin's lymphoma of the thyroid: a clinicopathologic study of five cases and review of the literature*. *Modern Pathology*, 2005. **18**(12): p. 1577-1584.
291. <https://www.worldanvil.com/w/kadmeian-mysteries-koshcheibessmertnyi/a/talos-person>. 2024 [cited 2024 16.01.2024]; Available from: <https://www.worldanvil.com/w/kadmeian-mysteries-koshcheibessmertnyi/a/talos-person>.
292. <https://www.kitapyurdu.com/kitap/r-u-r-rossumun-uluslararasi-robotlari/588957.html>. 2024 [cited 2024 16.01.2024]; Available from: <https://www.kitapyurdu.com/kitap/r-u-r-rossumun-uluslararasi-robotlari/588957.html>.
293. Needham, J., *Science and civilisation in China*. Vol. 5. 1974: Cambridge University Press.
294. Çalışkan, M.A. <https://medium.com/@malicaliskan/cezerinin-robotlar%C4%B1ndan-ne-anlar%C4%B1z-fe8f6b72f29>. 2024 16.01.2024; Available from: <https://medium.com/@malicaliskan/cezerinin-robotlar%C4%B1ndan-ne-anlar%C4%B1z-fe8f6b72f29>.
295. Midjourney. https://www.reddit.com/r/midjourney/comments/10dab7e/a_leonardo_da_vinci_sketch_of_a_robot/. 2024 [cited 2024 16.01.2024]; Available from: https://www.reddit.com/r/midjourney/comments/10dab7e/a_leonardo_da_vinci_sketch_of_a_robot/.
296. Hamet, P. and J. Tremblay, *Artificial intelligence in medicine*. *Metabolism*, 2017. **69s**: p. S36-s40.
297. <http://scihi.org/jacques-de-vaucanson-automata/>. 2024 [cited 2024 16.01.2024]; Available from: <http://scihi.org/jacques-de-vaucanson-automata/>.
298. Sabbatini, R.M.E. *W. Grey Walter: The Machina speculatrix*. 2024 16.01.2024 [cited 2024 16.01.2024]; Available from: https://cerebromente.org.br/n09/historia/documentos_i.htm.
299. Veisdal, J. *The Birthplace of AI-The 1956 Dartmouth Workshop*. 2019 16.01.2024 [cited 2024 16.01.2024]; Available from: <https://www.cantorsparadise.com/the-birthplace-of-ai-9ab7d4e5fb00>.
300. Hodges, A., B. JACK COPELAND (ed.), *The Essential Turing: The Ideas that Gave Birth to the Computer Age*. Oxford: Clarendon Press, 2004. Pp. viii+ 613. ISBN 0-19-825079-7. £ 50.00 (hardback). ISBN 0-19-825080-0. £ 14.99 (paperback). *The British Journal for the History of Science*, 2006. **39**(3): p. 470-471.

301. McKevitt, P., *Daniel Crevier, AI: The Tumultuous History of the Search for Artificial Intelligence. London and New York: Basic Books, 1993. Pp. xiv+386. ISBN 0-465-02997-3. £17.99, \$27.50. The British Journal for the History of Science, 1997. 30(1): p. 101-121.*
302. Johare, K.P., *Artificial Intelligence (AI) with Internet of Things (IoT).* of the Book: Disruptive Technology, Industry 4.0, Advances in, 2021: p. 6.
303. Strachnyi, K. *Brief History of Neural Networks.* 2019 01.16.2024 [cited 2024 01.16.2024]; Available from: <https://medium.com/analytics-vidhya/brief-history-of-neural-networks-44c2bf72eec>.
304. LeCun, Y., Y. Bengio, and G. Hinton, *Deep learning.* nature, 2015. **521**(7553): p. 436-444.
305. Mullainathan, S. and Z. Obermeyer, *Solving medicine's data bottleneck: Nightingale Open Science.* Nature Medicine, 2022. **28**(5): p. 897-899.
306. Jantunen, K.I. and N. Grafton, *Informatics, Telemedicine.* JAMA, 1998. **280**(15).
307. Shortliffe, B.G.B.a.E.H. *Rule-Based Expert Systems: The MYCIN Experiments of the Stanford Heuristic Programming Project.* 2024 2024 [cited 2024 16.01.2024]; Available from: <https://www.shortliffe.net/Buchanan-Shortliffe-1984/MYCIN%20Book.htm>.
308. Lindsay, R.K., *Applications of artificial intelligence for organic chemistry : the DENDRAL project.* McGraw-Hill advanced computer science series. 1980, New York: McGraw-Hill International Book Co.
309. Miller, R.A., *Medical diagnostic decision support systems--past, present, and future: a threaded bibliography and brief commentary.* J Am Med Inform Assoc, 1994. **1**(1): p. 8-27.
310. Hu, L. and L. Li, *Using Tree-Based Machine Learning for Health Studies: Literature Review and Case Series.* Int J Environ Res Public Health, 2022. **19**(23).
311. Petersson, L., et al., *Challenges to implementing artificial intelligence in healthcare: a qualitative interview study with healthcare leaders in Sweden.* BMC Health Serv Res, 2022. **22**(1): p. 850.
312. Ferreira, R., et al., *The Virtual Microscope.* Proc AMIA Annu Fall Symp, 1997: p. 449-53.
313. Hamilton, P.W., Y. Wang, and S.J. McCullough, *Virtual microscopy and digital pathology in training and education.* APMIS, 2012. **120**(4): p. 305-315.
314. Kothari, S., et al., *Pathology imaging informatics for quantitative analysis of whole-slide images.* J Am Med Inform Assoc, 2013. **20**(6): p. 1099-108.
315. Pantanowitz, L., et al., *Twenty Years of Digital Pathology: An Overview of the Road Travelled, What is on the Horizon, and the Emergence of Vendor-Neutral Archives.* J Pathol Inform, 2018. **9**: p. 40.
316. Saha, S. *A Comprehensive Guide to Convolutional Neural Networks — the ELI5 way.* 2024 2024 [cited 2024 16.01.2024]; Available from: <https://towardsdatascience.com/a-comprehensive-guide-to-convolutional-neural-networks-the-eli5-way-3bd2b1164a53>.
317. Kim, I., et al., *Application of Artificial Intelligence in Pathology: Trends and Challenges.* Diagnostics (Basel), 2022. **12**(11).
318. Cazzato, G., et al., *Formalin-Fixed and Paraffin-Embedded Samples for Next Generation Sequencing: Problems and Solutions.* Genes (Basel), 2021. **12**(10).
319. Campbell, W.S., K.W. Foster, and S.H. Hinrichs, *Application of whole slide image markup and annotation for pathologist knowledge capture.* J Pathol Inform, 2013. **4**: p. 2.
320. Gurcan, M.N., et al., *Histopathological image analysis: a review.* IEEE Rev Biomed Eng, 2009. **2**: p. 147-71.
321. Huss, R. and S.E. Coupland, *Software-assisted decision support in digital histopathology.* J Pathol, 2020. **250**(5): p. 685-692.
322. Krause, J., H.I. Grabsch, and J.N. Kather, *An Introduction to Deep Learning in Pathology.* Artificial Intelligence Applications In Human Pathology, 2022: p. 137.
323. Bera, K., et al., *Artificial intelligence in digital pathology - new tools for diagnosis and precision oncology.* Nat Rev Clin Oncol, 2019. **16**(11): p. 703-715.
324. Cui, M. and D.Y. Zhang, *Artificial intelligence and computational pathology.* Laboratory Investigation, 2021. **101**(4): p. 412-422.
325. Colling, R., et al., *Artificial intelligence in digital pathology: a roadmap to routine use in clinical practice.* J Pathol, 2019. **249**(2): p. 143-150.
326. Alrafiah, A.R., *Application and performance of artificial intelligence technology in cytopathology.* Acta Histochem, 2022. **124**(4): p. 151890.

327. Karakitsos, P., et al., *Learning vector quantizer in the investigation of thyroid lesions*. Anal Quant Cytol Histol, 1999. **21**(3): p. 201-8.
328. Gopinath, B. and N. Shanthi, *Support Vector Machine based diagnostic system for thyroid cancer using statistical texture features*. Asian Pac J Cancer Prev, 2013. **14**(1): p. 97-102.
329. Gopinath, B. and N. Shanthi, *Computer-aided diagnosis system for classifying benign and malignant thyroid nodules in multi-stained FNAB cytological images*. Australas Phys Eng Sci Med, 2013. **36**(2): p. 219-30.
330. Gopinath, B. and N. Shanthi, *Development of an Automated Medical Diagnosis System for Classifying Thyroid Tumor Cells using Multiple Classifier Fusion*. Technol Cancer Res Treat, 2015. **14**(5): p. 653-62.
331. Savala, R., P. Dey, and N. Gupta, *Artificial neural network model to distinguish follicular adenoma from follicular carcinoma on fine needle aspiration of thyroid*. Diagn Cytopathol, 2018. **46**(3): p. 244-249.
332. Margari, N., et al., *Classification and regression trees for the evaluation of thyroid cytomorphological characteristics: A study based on liquid based cytology specimens from thyroid fine needle aspirations*. Diagn Cytopathol, 2018. **46**(8): p. 670-681.
333. Sanyal, P., et al., *Artificial Intelligence in Cytopathology: A Neural Network to Identify Papillary Carcinoma on Thyroid Fine-Needle Aspiration Cytology Smears*. Journal of Pathology Informatics, 2018. **9**(1): p. 43.
334. Dov, D., et al., *Use of Machine Learning-Based Software for the Screening of Thyroid Cytopathology Whole Slide Images*. Arch Pathol Lab Med, 2022. **146**(7): p. 872-878.
335. Elliott Range, D.D., et al., *Application of a machine learning algorithm to predict malignancy in thyroid cytopathology*. Cancer Cytopathol, 2020. **128**(4): p. 287-295.
336. Wong, C.M., B.E. Kezlarian, and O. Lin, *Current status of machine learning in thyroid cytopathology*. J Pathol Inform, 2023. **14**: p. 100309.
337. Hirokawa, M., et al., *Application of deep learning as an ancillary diagnostic tool for thyroid FNA cytology*. Cancer Cytopathol, 2023. **131**(4): p. 217-225.
338. Yao, K., et al., *A Study of Thyroid Fine Needle Aspiration of Follicular Adenoma in the "Atypia of Undetermined Significance" Bethesda Category Using Digital Image Analysis*. Journal of Pathology Informatics, 2022. **13**: p. 100004.