

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK
ANABİLİM DALI



TİROİD NODÜLLERİNİN MALİGN/BENİGN AYRIMINDA ULTRASONOGRAFİ
KLASİFİKASYON SİSTEMİNİN (TİRADS) ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ERDAL AYVAZ

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. GÜRHAN ADAM

Çanakkale/2014

**T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

RADYODİAGNOSTİK

ANABİLİM DALI

**TİROİD NODÜLLERİNİN MALİGN/BENİGN AYRIMINDA
ULTRASONOGRAFİ KLASİFİKASYON SİSTEMİNİN (TİRADS) ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ERDAL AYVAZ

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. GÜRHAN ADAM

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresinde tüm deneyim ve bilgilerini bize aktaran, bize eğitimimiz sırasında yol gösteren, iyi bir hekim olmamız için çaba sarfeden ÇOMÜ Tıp Fakültesi Dekanı hocamız Prof. Dr. Hüseyin ÖZDEMİR'e en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında bilimsel katkıları ile bana yardımcı olan, eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen, ÇOMÜ Radyodiagnostik Anabilim Dalı başkanı Yrd.Doç. Dr.Ozan KARATAĞ'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında desteğini esirgemeyen, bilgisi ile katkıda bulunan tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Gürhan ADAM'a teşekkür ederim.

Araştırma süresince büyük yardımlarını gördüğüm, çalışma arkadaşlarım Dr. Abdullah SARIYILDIRIM, Dr. Serçin BAŞ, Dr. Tolgahan TOROSLU'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bana maddi ve manevi her türlü desteği veren aileme, en içten teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Erdal AYVAZ

İÇİNDEKİLER

1. ŞEKİLLER.....	2
2. TABLOLAR.....	3-4
3. KISALTMALAR.....	5
4. GİRİŞ VE AMAÇ.....	6
5. GENEL BİLGİLER.....	7
5.1 Tarihçe.....	7-8
5.2 Embriyoloji.....	8-9
5.2.a) Anomaliler.....	10-11
5.3 Anatomi.....	11-14
5.4 Fizyoloji.....	15
5.5 Nodüler Tiroid Hastalıkları.....	15-20
5.6 Benign Tiroid Tümörleri.....	20-21
5.7 Tiroid Karsinomu.....	21-27
6. MATERYAL VE METOD.....	28-30
7. BULGULAR.....	31-53
8. TARTIŞMA.....	54-57
9. SONUÇ	58
10. KAYNAKLAR.....	59-66

1. ŞEKİLLER

Şekil-1: 7. haftanın başındaki 14.5'mm lik embriyonun farinksinin ventral görüntüsü. Şekil Rogers WM: Tiroidin normal ve anormal gelişimi, Werner SC, Ingbar SH (eds) : The Thyroid, 3d ed. Hagerstown,MD,Harper and Row, 1971.

Şekil-2: A)Hyoid kemik, larinks, tiroid bezi ve trakeanın üst kısmı. Tiroid bezinin orta (piramidal) lobu median tirohyoid ligamana kadar uzanmaktadır. **B)** Tiroid bezinin Şekli ve trakea ile larinkse göre pozisyonu. Sobotta Atlas of Human Anatomy 1,11th edition.

Şekil-3: TIRADS 4 ve 5 kategorilerinin sınıflandırılması. Kwak JY, Han KH, Yoon JH et-al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. Radiology. 2011;260 (3): 892-9.

Şekil-4: TIRADS sınıflaması. Kwak JY, Han KH, Yoon JH et-al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. Radiology. 2011;260 (3): 892-9.

Şekil-5: Kwak ve arkadaşlarının alıŐmasındaki olguların patoloji sonuçları. Kwak JY, Han KH, Yoon JH et-al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. Radiology. 2011;260 (3): 892-9.

2. TABLOLAR

Tablo: 1 TIRADS sınıflamasına göre nodül sayıları

Tablo: 1.1 Non-diagnostik olgular çıkarıldığında TIRADS Klasifikasyon Sistemine Göre Sınıflandırılan Nodüllerin Oranları

Tablo: 1.2 TIRADS2 ile malignite ilişkisi

Tablo: 1.3 TIRADS 3 ile Malignite İlişkisi

Tablo: 1.4 TIRADS 4A ile malignite ilişkisi

Tablo: 1.5 TIRADS 4B ile malignite ilişkisi

Tablo: 1.6 TIRADS 4C ile Malignite İlişkisi

Tablo: 2 Ekojenite Oranları

Tablo: 2.1 Hipoekojenite ile Malignite İlişkisi

Tablo: 2.2 Hipo-izoekojenite ile Malignite İlişkisi

Tablo: 2.3 İzoekojenite ile Malignite İlişkisi

Tablo: 2.4 İzo-hiperekojenite ile Malignite İlişkisi

Tablo: 2.5 Hiperekojenite ile Malignite İlişkisi

Tablo: 2.6 Anekojenite ile Malignite İlişkisi

Tablo: 3 Kontur Özelliklerine Göre Oranlar

Tablo: 3.1 Düzgün Konturlu ile Malignite İlişkisi

Tablo: 3.2 Makrolobüle Konturlu Olan ile Malignite İlişkisi

Tablo: 3.3 Düzensiz Konturlu ile Malignite İlişkisi

Tablo: 4 Kalsifikasyon Oranları

Tablo: 4.1 Kalsifikasyonu Olmayanlar ile Malignite İlişkisi

Tablo: 4.2 Mikrokalsifikasyon ile Malignite İlişkisi

Tablo: 4.3 Makrokalsifikasyon ile Malignite İlişkisi

Tablo: 5 Şekil Düzeni Oranları

Tablo: 5.1 Ovoid şekilli Olan ile Malignite İlişkisi

Tablo: 5.2 Uzun Aksı Cilde Dik Yerleşimli (Taller Than Wide) Olan ile Malignite İle İlişkisi

Tablo: 6 Vaskülarizasyon Oranları

Tablo: 6.1 Avaskülarizasyon Olan ile Malignite İlişkisi

Tablo: 6.2 Periferik Vaskülarizasyon ile Malignite İlişkisi

Tablo: 6.3 İnternal Vaskülarizasyon ile Malignite İlişkisi

Tablo: 6.4 Periferik ve İnternal Vaskülarizasyon ile Malignite İlişkisi

Tablo: 7 İç Yapı Oranları

Tablo: 7.1 Homojen İç Yapı ile Malignite İlişkisi

Tablo: 7.2 Heterojen İç Yapı ile Malignite İlişkisi

Tablo: 8 Kistik Dejenerasyon Alanı Oranları

Tablo: 8.1 Kistik Dejenerasyon Alanı Olmayan ile Malignite İlişkisi

Tablo: 8.2 Kistik Dejenerasyon Alanı ile Malignite İlişkisi

Tablo: 9 Halo Oranları

Tablo: 9.1 Halosu Olan ile Malignite İlişkisi

Tablo: 9.2 Halosu Olmayan ile Malignite İlişkisi

Tablo: 9.3 Parsiyel Halo ile Malignite İlişkisi

Tablo:10 TIRADS 4A'ya giren olgularda; hipoekojenite ile malignite ilişkisi

Tablo:10.1 TIRADS 4A'ya giren olgularda; solid nodüller ile malignite ilişkisi

Tablo:10.2 TIRADS 4A'ya giren olgularda; mikrokalsifikasyon ile malignite ilişkisi

3. KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AGES Skorlaması	Age, Grade, Extent, Size
AMES Skorlaması	Age, Metastases, Extent, Size
APUD cell	Amine Precursor Uptake Decarboxylase cell
AUS	Önemi Belirsiz Atipi
BIRADS	Breast Image Reportint and Data System
DNA	Deoksiribonükleik asit
FLUS	Önemi Belirsiz Foliküler Lezyon
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biopsisi
İİAS	İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi
MEN-2A ve 2B	Multiple Endokrin Neoplazi 2A ve 2B
TIRADS	Thyroid Image Reporting and Data System
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
USG	Ultrasonografi
WHO	World Health Organization

4. GİRİŞ VE AMAÇ:

Epidemiyolojik çalışmalara göre ABD'deki erişkin populasyonun %4-7'sinde (kadınlarda daha fazla olmak üzere) palpabl tiroid nodülü bulunmaktadır (1,2). Dünya literatüründe bilinen tiroid hastalığı olmayan kişilerde ultrasonografi (US) ile yapılan incelemelerde bulunan tiroid nodül sıklığı çeşitli yayınlarda %13- 67 oranında belirtilmiştir. Ancak bu nodüllerin %10'nundan daha azı malignindir (3,4). Daha çok ileri yaştakilerin bulunduğu bir otopsi serisinde %50 oranında nodül bildirilmektedir (5). Ülkemizde yapılan bir araştırmada ise bilinen tiroid hastalığı olmayan sağlıklı kişilerde US ile tespit edilen tiroid nodül oranı % 24,2 olarak belirlenmiştir (6).

US (ultrasonografi) tiroid nodüllerinin tanısında yaygın olarak kullanılan ucuz, kolay ve non-invaziv bir yöntemdir. Literatürde; tiroid nodüllerinin birçok sonografik özelliklerinin tiroid malignitelerinin potansiyel belirleyicileri olarak tanısal doğruluğu ortaya konulmuştur (4-7). Bu çalışmalarda tiroid gland nodüllerinin özelliklerine göre sınıflandırılarak tanı ve tedavi basamaklarının belirlenmesi, gereksiz invaziv işlemlerin önlenmesi, lezyonların değerlendirilmesinde belli standartların oluşturulması hedeflenmiştir.

Bu çalışmada TIRADS sınıflamasının etkinliğini; tiroid nodüllerinde US bulgularıyla, US klavuzluğunda yapılmış olan İİAB sonuçlarını karşılaştırmayı ve bu klasifikasyon sisteminin uygulanabilirliğini ortaya koymayı amaçladık.

5. GENEL BİLGİLER

5.1 Tarihçe

Guatr hastalığı M.Ö 2700 yıllarında tiroid bezinin tanımlanmasından çok daha önce bilinmekteydi. Tiroid bezi ilk kez İtalyanlar tarafından Rönesans döneminde tanımlanmıştır. Leonardo De Vinci çizimlerinde tiroid bezini, larinksin iki tarafından iki ayrı bez olarak göstermiştir. Tiroid bezini ilk olarak 1656 yılında Thomas Wharton, “Adenographia” isimli eserinde tanımlamıştır. Bartholomeus Eustachius tiroid bezini daha önceden tanımlamış olmasına rağmen, yaptığı çalışma 18. yüzyıla kadar basılmamıştır. 1619 senesinde Hieronymus Fabricius guatrın tiroid bezinden kaynaklandığını belirtmiştir (8, 9, 10, 11).

Guatr tedavisinde deniz ürünleri kullanılmıştır. Bunlardan yanmış deniz yosununun en etkili olduğu belirtilmiştir. 1811 senesinde Bernard Courtious yanmış deniz yosununun küllerinden iyot elde etmiştir. Tiroid cerrahisi yüksek mortalite ve komplikasyon riskinden dolayı tehlikeli görülmüştür (8,9,10,11).

1835 senesinde Graves tirotoksikozisi tanımlamıştır. Gravesin düşüncesine göre tiroidin büyümesi kalbin aşırı çalışmasından kaynaklanmaktaydı. Tiroidektomi yapılan hastalarda, toksik bulguların iyileşmesi; gözlerdeki şişliğin geçmesi Graves’in hipotezini çürütmüştür (12).

1912 senesinde Henry Plummer soliter sıcak nodülün hipertiroidiye sebep olduğunu açıklamıştır. Daha sonra bu hastalığa Plummer adı verilmiştir (13).

M.S. 952 senesinde Albucasis adındaki Faslı hekim ilk tiroidektomiye gerçekleştirmiştir (12). Tiroid cerrahisi 19.yüzyılın ortalarına kadar tehlikeli olmaya devam etmiştir, mortalite oranı %40’ın üzerinde seyretmiştir. İki önemli tiroid cerrahisi Emil Theodor Kocher (1841-1917) ve C.A Theodor Billroth (1829-1894) binlerce tiroid ameliyatı yapmışlardır. Bu ameliyatlarda başarı oranı yükselmiştir. Hastaların daha uzun süre yaşamaları, daha önce fark edilmeyen bazı klinik sonuçları ortaya çıkarmıştır.

Total tiroidektomi operasyonundan sonra hastalarda miksödem ve kretenizm bulguları görülmüştür; bu bulgular çocuklarda daha dikkat çekici olmuştur. Kocher bu bulguları

cachexia strumopriva olarak adlandırmıştır ve bunu trakeaya yapılan operatif travmanın asfiksiye neden olmasına bağlamıştır. 1909 yılında Kocher tiroid bezinin fizyolojisi, patolojisi ve cerrahisi üzerine yaptığı çalışmalarından dolayı Nobel ödülünü kazanmıştır. Felix Semon, miksödemin tiroid fonksiyonunun kaybına bağlı olduğunu belirtmiştir (8,9,10,11). Victor Horsley maymunlar üzerinde yaptığı çalışmalarda bunun doğruluğunu kanıtlamıştır. George Murray hazırladığı koyun tiroidinden elde edilen ekstresini subkutan bir hastasına enjekte ederek miksödemi ilk defa başarıyla tedavi etmiştir. Daha sonraki yıl Edward Fox ağız yoluyla alınan yarım koyun tiroidinin aynı etkiyi sağladığını göstermiştir (8,9,10,11).

1943 senesinde tiroid hormon sekresyonunu inhibe eden tiyoüre ve tiyouracil'in kullanılmaya başlanmasından sonra, Francis Moore, Oliver Cope ve Howard Means 35 tane başarılı tiroidektomi operasyonunu güvenle gerçekleştirmişlerdir (14,15).

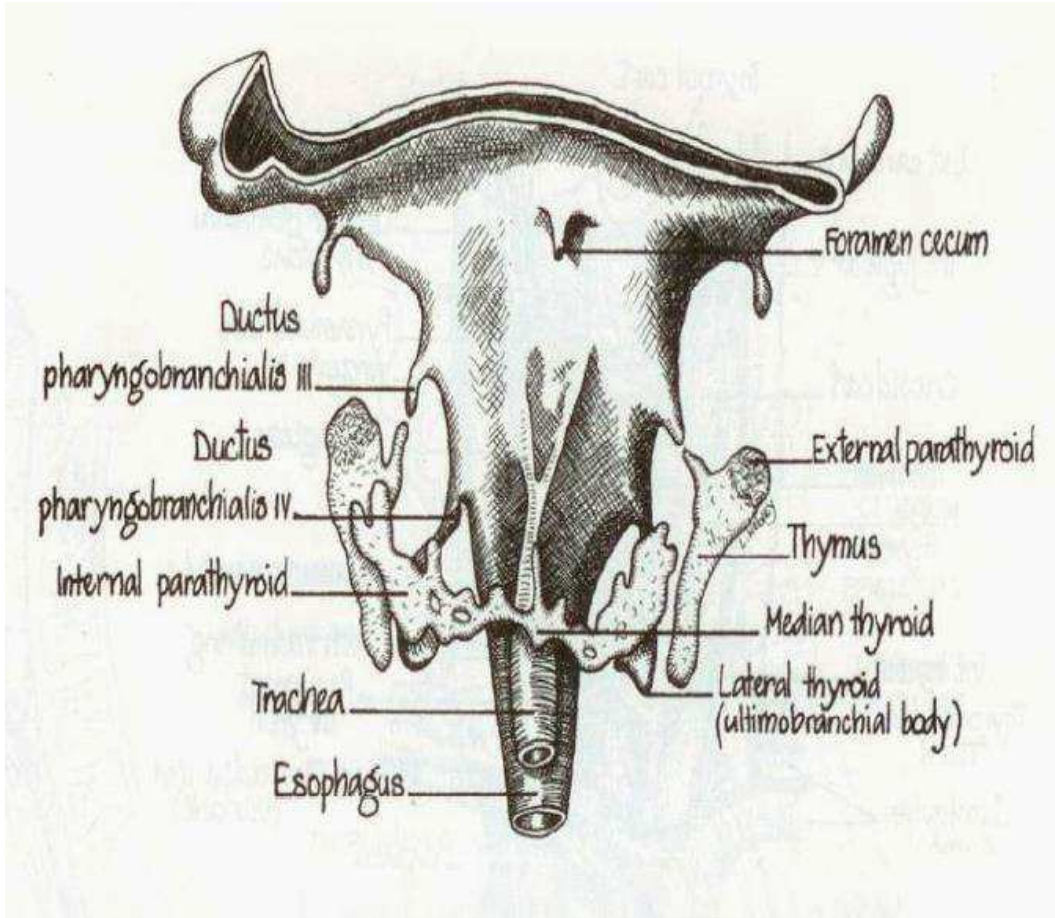
Tiroid ince iğne aspirasyon sitoloji (İİAS) ilk kez 18 gauge iğne ile Martin ve Ellis (15) tarafından 1930 yılında uygulanmıştır. Bu teknik iğne traktında malign hücre implantasyonuna neden olma endişesi, yalancı negatiflik ve geniş lümenli iğneler kullanılması nedeni ile gelişen ciddi komplikasyonlardan dolayı kabul görmemiştir. Gerçek ince iğne aspirasyon sitolojisi ilk defa 1950' llerde, Hollanda da Lopez Cardozo (17), İsveçte Soderström (18) tarafından yapılmıştır. 1960' larda İskandinav araştırmacıların çalışmaları sonrasında bu tekniğin genel bir kabul gördüğü, ancak yaygınlaşmasının 1980'li yıllarda olduğu belirtilmektedir (19,20).

TIRADS sınıflama sistemi; meme lezyonlarını sınıflandıran BIRADS klasifikasyonu örnek alınarak geliştirilmiştir. Henüz genel olarak kabul görmemekle birlikte, sınıflandırma tiroid lezyonlarına yaklaşımda radyologlara yardımcı olabilir. TIRADS sınıflandırma sistemi, 2009 yılında Horvath ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, 2011 yılında Jin Kwak ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiştir.

5.2 Embriyoloji

Tiroid bezi primitif farinks ve nöral krestten kökenlenir (21,22). Gebeliğin 3.haftasında primitif önbağırsak sisteminin bir uzantısı olarak belirir (23,25). Tiroid bezinin

esas gövdesi, primitif farinksin endoderm tabakasının epitel hücrelerinden köken alır. Bu hücreler tiroid dokusunun foliküler elementlerinin büyük kısmını oluşturur. Bunlar farinks tabanının orta hattında bir divertikül olarak ortaya çıkar (21,22). Distal uç piramidal faringeal primordiumun tabanındaki endoderm hücreleri medial tiroid primordiumunu oluşturmak üzere kalınlaşır ve kaudale, boyuna doğru göç eder. Bunlar median tiroid primordiumunu oluşturur. Median tiroid primordiumu tiroidin foliküler hücrelerini oluşturacak olan epitel hücrelerini içerir. İniş esnasında primordium foramen cecum'a epitle döşeli tiroglossal kanal ile bağlantılıdır. Gebeliğin 5.haftasında 4.brangkial poşun nöroektodermal orijinli ultimobranşial cisimlerinden köken alan, tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini oluşturan lateral tiroid, primordiuma katılır; bu da bize medüller tiroid kanserlerinin tiroidin süperoposterior kısmında yerleşirken istmus veya piramidal lobda görülmemesini açıklar (23,24). Daha sonra gelişmeyle beraber ağız içine tiroglossal kanal ile bağlanır (21, 22) (şekil-1).



Şekil-1: 7. haftanın başındaki 14.5' mmlik embriyonun farinksinin ventral görüntüsü. Şekil Rogers WM: Tiroidin normal ve anormal gelişimi, Werner SC, Ingbar SH (eds) : The Thyroid, 3d ed. Hagerstown,MD,Harper and Row, 1971.

5.2.a) Anomaliler

Tiroglossal kanal kisti:

En sık görülen konjenital anomalidir. Normalde 5. haftada oblitere olmaya başlar ve 8.haftada kaybolur. Orta hatta herhangi bir lokalizasyonda olabilir, %80 supra veya infra hyoid yerleşimlidir, genellikle asemptomatiktirler. Kist enfekte olursa hekime başvurulur. Tanı, dilin protrüzyonu ile yukarı hareket eden, 1-2 cm'lik, sınırları belirgin boyun orta hat kitesinin görülmesi ile konur. %1 oranında kanser görülebilir. Ancak skuamöz, hurthle hücreli ve anaplastik kanserlerde kanserlerin %85 oranında papiller olduğu bildirilmiştir. Tedavisi Sistrunc operasyonudur (kistektomi + santral hyoid kemik eksizyonu) (23,24).

Lingual tiroid:

Median tiroid primordiumu normal inişini gerçekleştiremezse tiroid dil posteriorunda lokalize olur. Obstrüktif semptomlar (boğulma, disfaji gibi) veya hemoraji geliştiğinde müdahale gerekir. Medikal tedavide tiroksin ile TSH supresyonu ile radyoaktif iyot sonrası hormon replasmanı uygulanabilir. Cerrahiye nadiren ihtiyaç duyulur, hipotiridi riski yüksektir (23,24).

Ektopik tiroid:

Normal tiroid dokusu özofagus, trakea ve ön mediastinum gibi tiroidin embriyolojik göç yolu üzerinde herhangi bir yerde arkus aortada, aortapulmoner pencerede veya üst perikardda bulunabilir ve benigndir (23,24).

Lateral aberran tiroid:

Karotis kılıfının lateralindeki tiroid dokusudur. İpsilateral tiroid dokusundaki ve lenf nodlarında metastatik papiller tiroid kanseri ile beraberdir. Papiller kanserin lenf noduna metastazı ve nodun tümünün tümörle işgali sonucu ortaya çıktığına inanılır(23,24).

Piramidal lob:

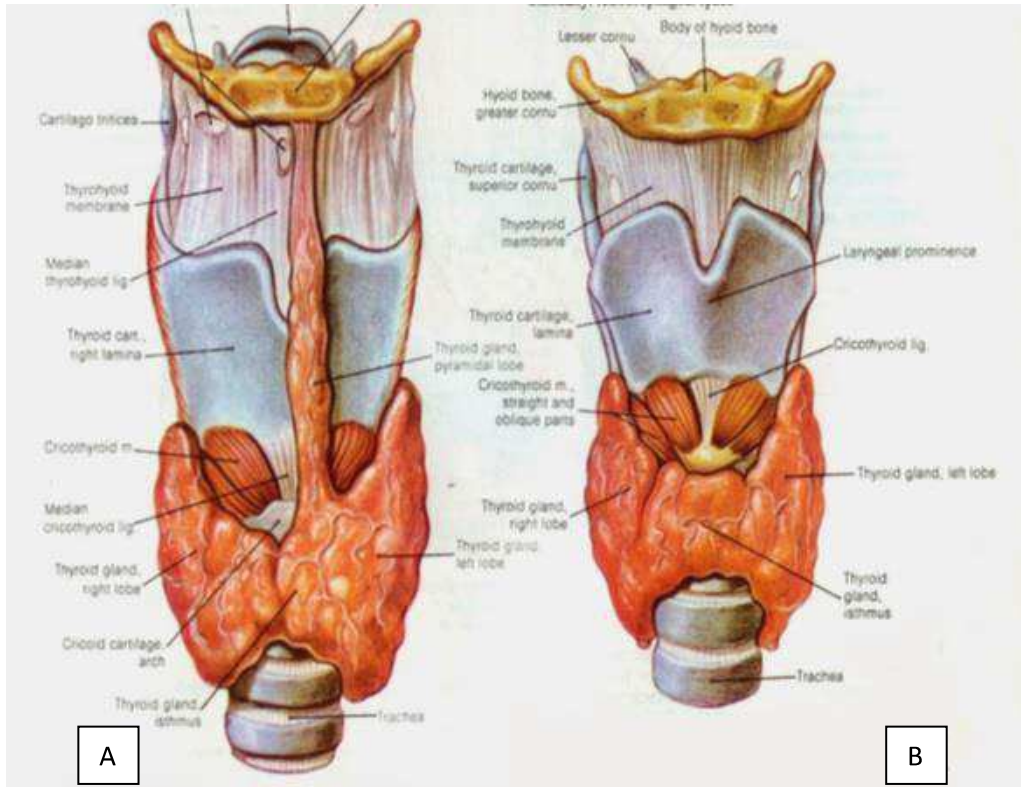
Normal olarak tiroglossal kanal atrofiye olur veya fibröz bir bant olarak kalır. İnsanların %50'sinde kanalın tiroidle birleşen distal ucu isthmustan yukarı doğru, orta hattın sağ veya solunda uzanan piramidal lob olarak kalır. Piramidal lob normal erişkinde nonpalpabl'dır, ancak hipertrofiye yol açan (graves hastalığı, diffüz nodular guatr veya lenfosittik tiroidit) durumlarda piramidal lob genişler ve palpabl olur (23,24).

5.3 Anatomi

Tiroid bezi açık kahverengi renkte, sert yapıda ve ortalama 15-20g ağırlığındadır. Krikoid kartilaj inferiorunda isthmusla birleşen, midtiroid kartilaj seviyesine kadar uzanan iki lateral lobdan oluşmuştur. Tiroid operasyonu geçiren hastaların %50'sinde tiroglossal kanal distalinden gelişen piramidal lob bulunmaktadır. 4cm boyunda, 2cm genişliğinde, 20-40mm kalınlığındadır (25,26)(şekil 2).

Üst trakeal halkalar ve larinksin anterolateral parçası ile çevrilidir. Her bir tiroid lobunu trake ve özofagusla medialden, carotis kılıfı ile posteriordan, sternohyoid, sternocleidomastoid ve sternothyroid kaslarıyla lateral ve anteriordan ayıran bir kat mevcuttur. Sternohyoid ve sternothyroid kasları transvers olarak ayrılırsa, bunların transseksiyonu yukarıdan krikoid kırıldak seviyesinden yapılmalıdır. Böylece motor sinir ve ansa hypoglossi korunmuş olur (27,28).

Lateralde karotid kılıfına ve sternokleidomastoid kasa, önde ansa sevikalis (ansa hipoglossi) tarafından innerve edilen strap kaslara (sternohyoid, sternothyroid ve omohyoid üst parçası) komşudur (25,26).



Şekil-2: A) Hyoid kemik, larinks, tiroid bezi ve trakeanın üst kısmı. Tiroid bezinin orta (piramidal) lobu median tirohyoid ligamana kadar uzanmaktadır. B) Tiroid bezinin şekli ve trakea ile larinkse göre pozisyonu. Sobotta Atlas of Human Anatomy 1,11 th edition.

Tiroid pretrakeal fasyanın ön ve arka yapraklara ayrılmasından oluşan gevşek bir bağ dokusu tarafından sarılır. Gerçek kapsülü tiroide sıkıca yapışiktır; doku içine psödolobüller oluşturan, septaları uzanan ince fibröz bir tabakadır, tiroid trakeye yapışmış ve larinksten ayrılmıştır, yutkunma sırasında larinksin elevasyonu ile yukarı hareket eder (25,26). Tiroid bezi damarsal açıdan zengindir ve her ikisi de çift olan, inferior ve superior tiroid arterler tarafından beslenmektedir(29).

Tiroidin 4 majör arteryel damarı bulunur. Superior tiroid arter çifti eksternal karotis arterin ilk dalı olarak karotid bifurkasyon seviyesinde ayrılır ve birkaç santimetre inişten sonra üst polün boynundan her bir tiroid lobuna girer. Beze ulaşmaları ile anterior ve posterior dallara ayrılır. Inferior tiroid arter çifti subklavian arterin tiroservikal trunkusundan gelir ve karotid kılıfın posteriorunda yukarı doğru uzanarak tiroid loblarının orta noktası seviyesinden beze posterolateral pozisyonundan girer. Tiroide İma; %1-4 sıklığında görülür, beşinci bir arterdir. Arkus aortadan ya da innominate arterden orjinini alarak trakeanın önünden yükselerek alttan orta hattın beze girer (25,26).

Tiroidin venöz drenajı arteriyel kan akımından daha karmaşıktır. Kapsüller venlerin boyutları birbirinden çok farklıdır ve patolojik bezlerde çok büyüktür. Bunlar ince duvarlı yapılardır, aralarında karakteristik kapsüller bir ağ vardır. Tiroid bezinin içindeki damarlar daha küçüktür (30). Tiroid bezi kapsülü altında zengin bir venöz pleksusu mevcuttur. Superior tiroid ven ve orta tiroid ven ile internal juguler vene; inferior tiroid ven ile brakiosefalik vene drene olur. Superior tiroid ven, superior tiroid artere komşu seyreder. Orta tiroid ven sayıca değişkendir; ortalama 1-4 arasındadır, lobların lateral yüzeyinden geçer. İnfirior tiroid ven bilateral alt polden ayrılır ve genellikle bir pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur (25,26).

Tiroidin lenfatik drenajı tüm yönlere dağılır. Kapsüller lenf kanalları intraglandüler kanallara boşalır, isthmus ve karşı lobla arasında bağlantı olabilir. Bundan dolayı teknik olarak tüm potansiyel lenf nodu metastazlarını yok etmek mümkün değildir (30). Tiroid bezinin lenfatik drenajı: İntraglandüler lenfatik kapiller önce subkapsüler toplayıcı lenf kanallarına, daha sonra isthmus ve diğer lobla ilişkili olan kapsüller lenf damarlarına drene olurlar. Kapiller lenfatikler tiroidi terk ettikten sonra direkt olarak derin anterior boyun lenf düğümlerine (jukstaviseral; santral grup) direkt veya indirekt olarak derin lateral boyun zincire (internal juguler grup ve transvers servikal grup) drene olurlar (25,26). Sonuç olarak üst kutup hariç, tiroidin lenfatik drenajı esas olarak santral gruba doğrudur. Lateral boyun lenf zinciri tiroid lenfatığının drene olduğu ikincil bölgedir. Santral bölgenin lenfatik drenajında obstrüksiyon olursa, retrograd yolla lateral boyun lenfatik sisteme yayılma olabilir (25,26).

Tiroidin Yapısı:

Mikroskopi:

Tiroid 20-40 folikülden oluşan lobüllere bölünmüştür. Yaklaşık olarak 3×10^6 folikül vardır. Folikül sferik şekillidir ve ortalama 30 mikron çapındadır. Folikül kübik epitel ile çevrilidir, merkezinde epitel hücrelerden salınan kolloid içerir. Epitel hücreleri TSH etkisi altında kolloid salgırlar (25,26). Tiroidin ikinci bir sekretuar hücre grubu da C hücreleri ya da parafoliküler hücrelerdir; kalsitonin içerirler ve salgırlar. Aynı ayrı hücreler şeklinde veya intrafoliküler stromada küçük gruplar halinde bulunurlar. Tiroid üst pollerinde yerleşmişlerdir ve nöroektodermal hücre kökenlidirler. Ultimorbranchial gövdeden orjin alır ve Pearse tarafından tarif edilen APUD serisinin bir parçasıdır (25,26).

Tiroidin sinirleri:

Sempatik innervasyonu superior ve orta servikal sempatik gangliyondan gelir, kan damarları ile beraber gider ve vasomotor görevleri vardır. Parasempatik lifler vagustan laringeal sinirin dalları olarak gelirler. Laringeal sinirler: Tiroid bezi ile rekurren laringeal sinir arasında sıkı bir ilişki vardır. Rekurren sinirin çeşitli varyasyonları vardır. Rekurren laringeal sinir larinksin intrinsik kaslarının innervasyonunu sağlar; eğer bir taraf hasarlanırsa ipsilateral vokal kord paralizisine neden olur. Benzer olarak superior laringeal sinirin eksternal dalı krikotiroid kası innerve eder; bu da tiroid cerrahisi sırasında risk altındadır. Sinirin zarar görmesi ile fonksiyonda zorluk çıkar (25,26).

Rekürren laringeal sinir vagustan orjinini alır. Sağ tarafta rekurren sinir, vagusun subklavien arterinin ilk kısmını çaprazlandığı yerden orjinini alır. Sinir subklavien arterin altından dolanır ve krikotiroid kasa posteriordan larinkse cricoid kartilaj seviyesinden girmek üzere hafif oblik olarak yukarı çıkar. Sol rekürren sinir vagustan aortik arkusu geçerken dallanır ve ligamentum arteriosumun arkasından dolanır, medialde trakeoözofajial aralıktan yukarı çıkar, larinkse girer (25,26). Nonrekürren sinir: %1'i nonrekürren olabilir. Sağ subklavian arter anomalisi ile birlikte, nadiren de sol tarafta dekstroardi veya situs inversus ile beraber görülebilir. Bu durumlarda sinir vagustan direkt olarak larinkse sıklıkla, superior tiroid damarlarla girer ve damarların bağlanması sırasında risk altındadır.

Superior laringeal sinir, kafa tabanına yakın vagustan ayrılır, karotis damarlarının medialinden aşağıya iner. Hyoid kemik hizasında 2 dala ayrılır. Bir tanesi supraglottik bölgeye sensöryel olan internal dal, diğeri motor olan eksternal dalıdır. Eksternal dalı inferior konstriktör kasın lateralinde seyrederek ve krikotiroid kası innerve etmek üzere aşağıya iner. Bu kas vokal kord gerilimini düzenler ve sesin seviyesini ayarlar (Cernea ve arkadaşlarının sınıflaması). %21 eksternal dal superior tiroid arteri, tiroid üst polün aşağısında çaprazlar ve operasyon sırasında önemli derecede risk altındadır. Yaralanmayı önlemek için üst pol damarları tek tek ligate edilmeli, tiroid bezine yakın bağlanmalı ve krikotiroid kasın lateralinde disseke edilmelidir (25,26).

5.4 Fizyoloji

Tiroid bezinin hormonları

Tiroid bezinin temel fonksiyonu büyüme, gelişme ve metabolizmanın düzenlenmesi için tiroid hormonu sentezidir. Tiroid hormonunun yapımı tiroid stimulan hormonun (TSH) ve tiroid bezinin otheregölasyonu ile düzenlenmektedir. Tiroid hormonu, büyüme, beyin gelişimi, metabolizmanın sürdürülmesi ve birçok organın fonksiyonu için gereklidir (31). Biyoşimik olarak (T4) ve 3,5,3 triiodothyronine (T3), tiroidin içinde tiroglobulinin bir parçasıdır. Bu hormonlar, burada sentez edilir ve depolanırlar. Plazmada serbest aminoasitler olarak dolaşırlar ve tiroid hormonunu bağlayan proteinlerle ters ilişkidedirler. Metabolizma üzerinde sadece serbest formları etkili olmaktadır. Serbest tiroid hormonları hücrelerin içine girerler ve oksijen tüketimini uyarırlar. Vücut sıcaklığını artırır; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını hızlandırır. Hipofiz bezi ile olan feed back mekanizmasını uyarır (32).

5.5 Nodüler Tiroid Hastalıkları

Nodüler Guatr

Guatr terimi, tiroid bezinin büyümesi anlamına gelir. Guatr diffüz veya multinodüler olabilir. İyot eksikliğinin guatra sebep olduğu gösterilmiştir. Bu hastalardaki yükselmiş TSH seviyeleri de tiroid büyümesinin etiyolojisinde yer alabilir. İyot eksikliği Amerika Birleşik Devletleri'nde guatrın nadir sebeplerinden biri olsa da, dünyanın bazı bölgelerinde iyot eksikliğine bağlı guatr sık görülür. Guatrın etiyolojisi multifaktöryeldir. Genetik ve çevresel faktörler etiyolojide yer alır. Çoğunlukla tiroid fonksiyonu normaldir ve tiroksinle tedaviden sonuç alınmaz (33). Dünya çapında nodüler guatr büyük ölçüde bir sorun haline almıştır. WHO verilerine göre 1958 yılında dünyada 200 milyon insanda guatr vardı ve bu o günkü dünya popülasyonunun %7'sini oluşturmaktaydı (34). Tiroid nodülleri en sık görülen tiroid hastalığıdır. Yaşın ilerlemesiyle birlikte insidansı artar (35). Amerika Birleşik Devletleri'nde insidansının erişkinlerde %4-7 arasında olduğu ve 9 milyon erişkinde tiroid nodülünün saptandığı belirtilmiştir (36). Otopsi sonuçları bize erişkinlerin %50'sinde tiroid nodülü görüldüğünü ve buların çoğunluğunun palpabl olmadığını göstermektedir (37,38). Horlocker ve arkadaşları bu bilgiye paralel bir sonuca ulaşmışlardır; ultrasonografi ile değerlendirdikleri 50 yaşına kadar olan hastaların %50'sinde tiroid nodülleri saptamışlardır (39). Klinisyenin karşılaştığı en büyük problem malign nodülleri benignlerden ayırmaktır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni nodüllerle karşılaşma insidansının yılda %0.1 veya 250.000 olduğu belirtilmektedir. Malignansi oranı soliter nodüllerde %8 ile %17 arasında değişmektedir. Klinik muayenede birçok tiroid nodülü tek nodül şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Ultrasonografiyle veya operasyon sırasında değerlendirilen vakaların %50'sinde multipl nodüller tespit edilmiştir(40). Tiroid nodüllerinin büyük kısmı benignidir ve tiroid kanseri nadir görülür, tiroid kanserinin insidansı 100.000 yetişkinde 4'tür (41). Tüm kanserlerin %1'ini, kansere bağlı ölümlerin %0.5'ini oluşturmaktadır (42). Postmortal bilgilere dayanılarak yapılan bir çalışma, okült tiroid kanserinin (bunlar çoğunlukla papiller kanser olarak görülmektedir) prevalansının %6 ile %28 arasında olduğunu göstermektedir (43,44). Tiroid kanserinin yavaş ilerlediği ve ölüm oranının toplum için bir milyonda altı olduğu ve zararsız görülen 1cm'in altında çapı olan tümörlerin progresif metastatik hastalığa dönüştüğü ve mortal seyrettiği belirtilmektedir (45).

Sonuçta, tiroid nodüllerine yaklaşım, tartışmaya açıktır (46, 47). Bazı cerrahlar tiroid nodüllerine yaklaşımda agresif yaklaşımı savunurken (48), bazıları daha ılımlı yaklaşımı önermektedir (49).

Tiroid Nodüllerine Yaklaşım

Tiroid nodüllerinde klinik değerlendirme, risk faktörlerine dikkat edilmesi, teşhisin konulması ve cerrahinin uygulanmasına karar verilmesi açısından önemlidir (50). Birçok tiroid nodülü asemptomatiktir. Ağrı şikayeti nadir görülür, ancak malign bir lezyon boyunda sıklıkla rahatsızlık hissi vermektedir. Tek veya multipl nodül olduğuna bakılmaksızın, multinodüler bir tiroid bezinde malignite riski gerçek solid bir nodül ile hemen hemen aynıdır (50). Tek ve yeni bir nodülün oluşumu veya varolan dominant bir nodülün hızlı büyümesi maligniteyi düşündürse de, malign bir nodül çok yavaş da gelişebilmektedir, hatta teşhis konulmadan yıllar önce ortaya çıkmış olabilir. Tiroid bezinin ağrılı ve ani şişmesi, kolloid nodülün içine doğru olan bir hemoraji için tipiktir. Spontan rezolüsyon birkaç haftada gelişmektedir. Hastanın bu süre içerisinde tıbbi müdahaleye ihtiyacı olabilir. 14 yaşın altında çocuklarda solid bir nodülün bulunması, %50 malignite riski taşır (51,52). Bazı bulgular bunun daha önceden radyasyona maruz kalınmasından kaynaklandığını göstermektedir (53). Önceden radyasyona maruz kalmış palpabl nodüllerde malignite riski %20 ile %50 arasındadır (54-56). Boyuna radyasyon uygulanması öyküsü cerrahi tedaviyi etkilemektedir, daha agresif bir yaklaşıma bizi yönlendirmektedir. Coğrafi

faktörler papiller kanserin gelişiminde rol oynayabilmektedir. İyotça zengin bölgelerde insidansının arttığı görülmektedir (57). Foliküler kanser insidansı iyot eksikliği olan guatrın endemik olduğu bölgelerde artmıştır (58).

Tiroid nodülleri bayanlarda daha sık olmasına rağmen, erkekte görülen bir solid nodülün malignite riski bayanda görüldenden daha yüksektir. Ailesel endokrin bir hastalığı olan kişilerde medüller tiroid kanseri akla gelmelidir. Vakaların %20'sinden fazlası MEN 2A veya MEN2B sendromu ile beraber görülür. Bu durumlarda feokromasitomanın da beraber bulunması, bu hastalığın tiroid cerrahisi öncesi iyi gözlenip, tedavi edilmesini gerektirmektedir. Papiller karsinom da genellikle aileseldir (59). Ailesel adenosis poliposis (Gardner Sendromu) (60) ve ataksi telenjiektazi ile beraberliği belirtilmektedir (61).

Dispne, disfaji, vokal kord paralizisi veya Horner Sendromu tiroid malignitesinin lokal doku invazyonunu gösterse de, benign ve büyük lezyonlarda da bu problemlerle karşılaşılabilir. Fizik muayenede sert yapı, düzensizlik, çevre dokulara fiksasyon, büyümüş bilateral servikal lenf nodları malignitenin karakteristik bulgularıdır. Pozitif lenf nodlarının bulunması malignitenin en güvenilir belirtisidir. Çünkü diğer tüm bulgular benign lezyonlara da bağlı bulunabilir. Fizik muayenenin en önemli fonksiyonu malign-benign ayırımından çok tiroid nodülünün bulunmasıdır (62).

Solid tiroid nodülünün ayırıcı tanısı

1. Kist
 - a) Basit kist
 - b) Mikst kist – solid
2. Tiroid adenomu
 - a) Otonom fonksiyone (sıcak)
 - b) Nonfonksiyone veya hipofonksiyone
3. Kolloid nodül
4. Tiroidit
5. Enfeksiyon
 - a) Granülatöz hastalık
 - b) Abse
6. Gelişim anomalileri
 - a) Unilateral lob agenezisi
 - b) Kistik higroma
 - c) Dermoid

d) Teratom

7. Karsinom

- a) Primer tiroid karsinomu
- b) Tiroide metastaz

8. Tiroid lenfoması

Solid tiroid nodülünün ayırıcı tanısında tanısal girişimler

Tiroidin disfonksiyonu, serbest tiroksin (FT4), serbest triiodotironin (FT3) ve tiroid stimulan hormon (TSH) ile değerlendirilir. Tiroid nodülü olan birçok hasta ötiroidiktir. Malign bir nodül, Graves hastalığında veya tiroiditle beraber görülebilir, ancak malign bir nodülün hipertiroidi sebebi olarak görülmesi çok nadirdir. Tiroid antikor titreleri ve tiroglobulin düzeylerinin, tiroid nodülünün değerlendirilmesinde çok az katkısı vardır. Retrosternal görüntüleme için göğüs ve boyun radiografileri kullanılabilir, ancak manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) intratorasik büyümenin saptanması için en iyi yöntemlerdir (63,64).

Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisi, nodüllerin sınıflandırılmasını, nonfonksiyone (soğuk), fonksiyon gösteren ve hiperfonksiyone (sıcak) nodülleri, iyot 123, teknesyum Tc 99m'yi tutması ile yapmaktadır. Sıcak nodülün bulunması genel olarak benign olarak değerlendirilirken, prosedürün sınırlılığından dolayı çok az sıcak nodül malignite ile ilişkili bulunmuştur (63,64). Bu büyük ihtimalle kanserin soğuk odağının sıcak lezyona komşu olmasından kaynaklanmaktadır ve bu yanlış değerlendirmeye yol açmaktadır. Nodüllerin %80'inden fazlası soğuktur, ancak bunların %20'sinden daha azı maligndir (65,66). Yaklaşık %10'u hafif sıcaktır ve bunların yaklaşık %10'u maligndir. Nodüllerin yaklaşık %5'i sıcaktır ve bunların da yaklaşık %5'i maligndir (66). Özet olarak sintigrafi benign ve malign lezyonları ayırt etmede çok yetersiz kalmaktadır; şu anki rolü otonom fonksiyon gösteren tiroid dokusunun belirlenmesi ile sınırlıdır (67).

Ultrasonografi

Ultrasonografi; tiroid nodüllerinin testpitinde en hassas yöntemdir. Tiroid nodülü olan tüm hastalara tiroid USG, nodülün ve servikal lenf nodularının değerlendirilmesi için mutlaka yapılmalıdır. Yüksek rezolüsyonlu tiroid sonografisi 2-3 mm nodülleri dahi

gösterebilir. Tiroid ultrasonografisinin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından sonra, klinik olarak aşikar olmayan çok sayıda tiroid nodülü rastlantısal olarak saptanmaya başlanmıştır. Bir çok araştırmada rastlantısal olarak veya palpe edilemeyen nodüllerde malignite riski palpasyon ile saptanan nodüllerle benzer saptanmıştır (68).

Tiroid nodülü çevre parankimden, sonografik olarak ayırt edilebilen yuvarlak, oval oluşumlar olarak tariflenir. Bir nodülün sonografik özelliklerinin belirlenmesi için gri skala ve Doppler USG yapılmalıdır. Her bir nodül için boyut, yapı (kistik, solid veya karışık), ekojenite (hipoekoik, hiperekoik, izoekoik), kalsifikasyon (kaba-, mikro-, periferik-, kalsifikasyon), halo, kenar düzensizliği ve nodül Doppler kan akım değerlendirilmesi yapılmalıdır. USG özelliklerinin değerlendirilmesi, bir nodülün benign veya malign olup olmadığının tahmin edilebilmesi için gereklidir. Fakat unutulmamalıdır ki nodüle ait tek veya kombine USG özelliği, bir nodülün benign veya malign olduğunu kesin olarak göstermez (68).

İğne Biopsisi ve Aspirasyon Sitolojisi

İnce iğne biopsilerinde Tru-Cut veya Vom-Silverman iğnelerinin kullanımı, benign nodüllerin malign nodüllerden ayrımında histoloji ile beraber kullanıldığında güvenilir bir teşhis yöntemidir (69). Komplikasyonları arasında hematoma, trakeal ponsiyon hemorajisi ve rekürren sinir hasarı bulunmaktadır. 3 cm'in altındaki lezyonların bu yöntemle teşhisi doğru konulamayabilir (70). İnce iğne aspirasyon sitolojisi alternatif ve daha kabul edilebilir bir metottur (72).

İskandinavya'da yapılan gönüllü çalışmalar, tiroid nodüllerinin teşhisinde ince iğne aspirasyon sitolojisinin kullanımının, teşhis için seçilecek yöntem olarak tüm dünyada kabul görmesini sağlamıştır (71-73). İnce iğne aspirasyon sitolojisi kolloid nodüllerin, tiroditlerin, papiller, medüller ve anaplastik kanserlerin, lenfomanın ve sekonder kanserlerin teşhisinde etkilidir. İnce iğne aspirasyon sitolojilerinin yararlılığının en sınırlı olduğu yer foliküler nodüllerin değerlendirilmesidir. Benign foliküler adenom ile foliküler karsinomun ayrımında histolojiye gereksinim duyulmaktadır. Ayrımın yapılmasında kapsüller ve vasküler invazyon varlığının olup olmasına bakılır (71-73). Tru Cut biopsisi yapılan ve teşhisi ince iğne aspirasyon sitolojisi ile konulan foliküler lezyonlar hakkında, ince iğne aspirasyon sitolojisi ile faydalı bilgiler edinilebilmektedir. Ancak sitoloji ile tanısı konulan tüm foliküler neoplasmlar potansiyel malign kabul edilmeli ve cerrahi eksizyon yapılması için seçim yapılmalıdır (71-73). İnce iğne aspirasyon sitolojisinin yapıldığı iki

büyük çalışmada yanlış pozitif oranının %0 ve yanlış negatif oranının %2.2 olduğu, daha sonra da %0'a düştüğü gösterilmiştir (73). Sonuç olarak, ince iğne aspirasyon sitolojisinin, malign tiroid nodüllerinin benign tiroid nodüllerinden ayırımında güvenli, inanılabilir ve kesin bir yöntem olduğu belirtilmiştir (74).

Tiroid İİAS raporlarında farklı sistemler kullanılmış olmakla birlikte bunların tümünde tüm olgularda sitolojik yöntemlerle kesin tanıya ulaşma imkanının olmayacağı vurgulanmaktadır. Tiroid sitolojisinde son önerilen sistem Bethesda sistemidir. Bu sistemde tanı 1. Nondiagnostik (yetersiz) 2. Benign 3. Önemi belirlenemeyen foliküler lezyon, 4. Foliküler neoplazm için şüpheli, 5. Malignite şüphesi, 6. Malign kategoriler olmak üzere 6 temel kategoride verilmektedir (68).

5.6 Benign Tiroid Tümörleri

Tiroid adenomları foliküler dokudan kaynaklanan benign tümörlerdir. Çoğunlukla papiller tümörler malign olarak kabul edilir. Papiller tümörlerin teşhisi büyük dikkat gerektirir. Foliküler adenomlar, iyi sınırlı, solid ve homojen lezyonlardır; genellikle bir kapsül ile çevrilidir. Kapsül ile normal tiroid dokusundan ayrılır.

1. Adenom

- a) Foliküler adenom (Kolloidal- Embriyonal- Fetal- Hurthle hücreli)
- b) Papiller adenom
- c) Atipik adenom

2. Teratom

Adenomlar genellikle yavaş büyürler. Uzun süre teşhis edilemezler. Tipik olarak asemptomatiklerdir. Hasta veya doktor tarafından rastlantı sonucu bulunurlar. Adenomlar hemorajik nekroza, kalsifikasyona veya kistik dejenerasyona sebep olabilirler. Adenomun içine doğru olan hemoraji ağrıya, hassasiyete ve büyümeye sebep olur (76). Adenomların %70'i radyoaktif iyotu tutmaz ve sintigrafide soğuk görünür, %20'si diğer normal tiroid dokusu ile aynı oranda radyoaktif iyotu tutar. Bundan dolayı sintigrafide ılık görünür. Adenomların %5 ile %10'u hiperfonksiyonedir. Özellikle lezyonun 3cm'den daha büyük olduğu durumlarda tirotoksikozise sebep olabilir. Adenomlar genellikle mikroinvazyona neden olurlar; bu da malign dejenerasyonun bir belirtisidir. Kolloid adenomların mikroinvazyon potansiyeli yoktur; ancak sellüler adenomların (mikrofoliküler olanlar da

buna dahildir), Hurthle hücreli adenomların, embriyonal tiplerin mikroinvazyon potansiyeli vardır. Mikrofoliküler ve Hurthle hücreli tümörlerin %5'i kapsüler ve vasküler invazyon göstermektedir. Bu da, malignitenin açık bir belirtisidir. Benign lezyonların malign lezyonlardan ayrılmasında tek yöntem, birçok doku kesitinin kapsüler ve vasküler invazyon açısından incelenmesidir (76).

Tedavi: Tiroid adenomlarının takibinde en önemli faktör, malign lezyonların tiroid adenomlarından ayrımıdır. Aspirasyon sitolojisi veya diğer biopsi teknikleri ile nodülün, benign adenom olduğuna karar verildiğinde hasta yakın takibe alınır. Eskiden hastaların birçoğu tiroid hormon supresyon tedavisine alınmaktaydı. Yeni çalışmalar göstermiştir ki, supresyon tedavisinin nodül büyüklüğü üzerine etkisi yoktur (76). Adenomlardan progresif olarak büyüyenler, baskı semptomlarına ve tirotoksikozise neden olmaktadır. Bunlar cerrahi rezeksiyon için değerlendirmeye alınmaktadır (76).

5.7 Tiroid Karsinomu

Tiroid karsinomları, heterojen tümörlerin bulunduğu bir gruptur. Bunların biyolojik davranışları, histolojik görüntüleri ve tedaviye cevapları çok farklıdır. Benign tiroid nodüllerine sık rastlanmasına rağmen, klinikte teşhis edilen tiroid karsinomu nadirdir. Bunlar tüm malignitelerin %1'ini oluşturmaktadır. Tiroid karsinomunun insidansı bir milyon kişilik popülasyonda 25-40 vakadır. Amerika Birleşik Devletlerinde senede 11.000'den fazla hasta tiroid karsinomu nedeniyle tedavi görmektedir (77). Bu tümörler çocuklarda nadirdir, orta yaşla beraber frekansı da artmaktadır. Bayan/erkek oranı 2.5/1'dir. Tiroid karsinomunun otopsilerdeki insidansının %0.9 ile %13 arasında olduğu belirtilmiştir. Tiroid karsinomunun ABD'de mortalitesi bir milyonda altıdır ve bu ülkede yılda 1050 kişi hayatını kaybetmektedir (78).

Etiyoloji: Tiroid karsinomunun sebebi net olarak anlaşılamamış olsa da, moleküler genetikteki yeni gelişmeler bu konuyu daha iyi anlamamıza yardımcı olmaktadır. Papiller karsinomda, kromozom 10q11-q12 ve 1q32-q41'de iki tane dominant davranan füzyon onkogeni tespit edilmiştir. RET/D10S170 füzyon geni papiller karsinom için spesifiktir ve bu tümörün patogeneğinde primer olay gibi gözükmektedir (78).

Malign Tiroid Tümörleri

A) İyi Diferansiye Tümörler

1. Papiller Adenokarsinom

a. Saf papiller

- b. Mikst papiller, foliküler karsinoma
- c. Papiller karsinomun foliküler tipi
- d. Kapsüllü tipi

- 2. Foliküler Adenokarsinom
 - a. Minimal invaziv ,kapsüler foliküler karsinom
 - b. Geniş invaziv, anjioinvaziv foliküler karsinom
- 3. Hurthle Hücreli Karsinom
- 4. Medüller Karsinom

B) İndiferansiye Tümörler

- 1. Büyük hücreli karsinom
- 2. Küçük hücreli karsinom

C) Karışık Tümörler

- 1. Lenfoma
- 2. Skuamöz hücreli karsinom
- 3. Teratom ve sarkomlar
- 4. Mikroepidermoid karsinom
- 5. Metastaz

İnsanlarda tiroid karsinomunun gelişiminde, radyasyonun etyolojik faktör olarak önemi belgelenmiştir. Tiroid üzerindeki majör biyolojik etkisi neoplazinin indüksiyonu ve çoğalma yeteneğinin kaybıdır (79). Radyasyona maruz kalan tiroid karsinomlu hastalarda genellikle iyi diferansiye tümörler görülmektedir ve lezyonların çoğunluğu papiller karsinomdur. Radyasyonla ilişkili tümörlerin karakteristik farklılığı tümörlerin multisentrisitesinin bulunmasıdır. Multisentrisite, hastaların %26 ila %54'ünde bulunmaktadır (80).

Prognoz: İyi diferansiye tiroid tümörlerinde prognoz olumludur, yine de rekürrensi ve sağkalımı etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerden bazıları hastaya (yaş ve cinsiyet), bazıları tümörün özelliklerine (histolojik tip ve evre), bazıları da hasta ile tümörün arasındaki ilişkiye (büyüklük, invazyonun yaygınlığı, lokal ve uzak metastaz)

bağlıdır. Risk faktörlerinin bilinmesi, hastaya yapılacak operasyonun büyüklüğünün saptanması ve operasyon sonunda uygulanacak tedavinin seçilmesi için önemlidir (81).

Hay ve çalışma arkadaşları, AGES teşhis skorlama yöntemini geliştirmişlerdir. Bu sistem hastanın yaşı, tümörün evresi, yayılımı ve büyüklüğünü kullanmaktadır (81). Bu sistemin kullanıldığı hastalarda, hastanın toplam skoru 6'nın altındaysa 20 yıl sonra mortalite yüzdesi 1 civarındadır. Hastanın toplam skoru 8'in üzerindeyse, 20 yıl içinde mortalite yüzdesi 76 civarındadır.

AMES skorlama yöntemi foliküler ve papiller kanserler için geliştirilmiştir. AMES sistemi yaş, uzak metastaz, primer tümörün boyutu ve büyüklüğünü kullanmaktadır (82). Agresif tiroid kanserinin önceden belirlenmesinde prognozu, DNA ploidi, TSH uyarısına adenilat siklaz cevabı, epidermal büyüme faktörlerinin reseptör durumu, multifokal tümörler, onkojenlerin varlığı ve tümör supresör gen mutasyonları göstermektedir (80).

Tedavi Stratejileri:

Papiller Karsinom: Papiller tiroid kanserinin primer tedavisi cerrahi eksizyon olsa da, rezeksiyonun boyutu ve bölgesel lenf nodu disseksiyonunun endikasyonları tartışma konusudur. Randomize prospektif çalışmaların eksikliğinde, tedavi için tavsiyeler retrospektif çalışmalara dayandırılmaktadır. Bu retrospektif çalışmalar kontrol edilmemiştir. Tartışma yaratan bir gözleme göre, hastaların %80'nin operasyonun boyutuna bakılmadan değerlendirildiğinde, operasyondan sonra iyi durumda oldukları görülmüştür. Kapsamlı tiroid operasyonu geçiren hastaların morbidite riski daha yüksektir. Herkesin üzerinde anlaşıldığı bir konu ise teşhisi konmuş papiller karsinomlarda veya papiller karsinom şüphesinin olduğu durumlarda minimum operasyonun yapılması, total lobektomi veya isthmusektominin uygulanmasıdır. Parsiyel lobektomi veya nodülün eksizyonu eğer lezyonun malign olduğu kanıtlanırsa, yüksek rekürrens oranı ile ilişkilidir. Çünkü frozen kesitteki benign olduğu belirtilen teşhis, kalıcı kesitte malign olarak değişebilir. Parsiyel lobektomi yapılmış olgularda; rekürrens ihtimalinin yüksek ve post-op olgularda cerrahinin teknik olarak çok zor olmasından dolayı total lobektomi tercih edilir (80).

Isthmusun tümörlerinde normal tiroid dokusundan 1cm uzakta yapılan sıkıştırma rezeksiyonu kabul edilmektedir. Boyun ve kafa bölgesinde radyasyon öyküsü olan hastalara total tiroidektomi uygulanmaktadır. Çünkü bu hastalarda multifokal tümör insidansı

yüksektir. Tiroidektomi yapılan Graves hastalarında veya 1cm'den küçük papiller karsinomun bulunduğu durumlarda prognoz mükemmeldir ve daha sonra yeni bir cerrahi operasyon gerekmemektedir (80). Cerrahi seçenekler: Lobektomi, totale yakın tiroidektomi (ipsilateral total lobektomi ve kontralateral subtotal lobektomi) ve total tiroidektomi. Tiroidektominin yaygınlığı arttırıldığında komplikasyonların riski rekürren sinir hasarı ve hipoparatiroidizm artmaktadır. Bundan dolayı ve gözleme göre, tek lobda tümör bulunan, riskin düşük olduğu tümörlerde daha az agresif yöntemler uygulandığında, sonuçlar iyidir. Bazı tecrübeli cerrahlar bu hastalar için lobektomi ve isthmusektomiye önermektedir. Diğer bir cerrah grubu ise, 1.5 cm'in üzerinde çapı olan, papiller karsinom teşhisi konan tüm vakalar için, güvenli bir şekilde uygulandığında total tiroidektomiye önermektedir. Bu yaklaşımı destekleyenler total tiroidektomiye savunan çok sayıda sebep ortaya koymaktadırlar (80).

Total tiroidektomiye takiben, radyoaktif iyot lokal ve uzak metastazların teşhis ve tedavisinde kullanılabilir. Kalan normal tiroid dokusunun iyoda afinitesi papiller karsinomdan fazladır. Özellikle büyük miktarda normal tiroid dokusunun çıkarılmadığı durumlarda, bu durum I131'in etkisini sınırlamaktadır; serum tiroglobulin seviyesi rekürrensi göstermesi açısından tüm tiroid dokusunun çıkarıldığı durumlarda daha yararlıdır. Lobektomi yapılan hastaların kontralateral lobda rekürrens oranı %7'dir ve bu hastaların yarısı tiroid kanseri nedeniyle ölmektedir. Tüm rekürrens oranı total tiroidektomi yapılan hastalarda %11'dir. Subtotal rezeksiyon yapılan hastalarda bu oran %22'dir. Rekürren tiroid kanseri olan hastaların yarısı, bu hastalık nedeniyle ölmektedir (80).

Total tiroidektominin tecrübeli cerrahlar tarafından minimal morbidite ile uygulanabileceği kabul edilmiştir. Total tiroidektominin tercih edildiği merkezlerde, komplikasyon oranları lobektomi ve totale yakın tiroidektomiye göre olumludur. Yeni yapılan çalışmalarda kalıcı hipoparatiroidizm oranı %1 ile %2 arasındadır. Özellikle yaygın lenf nodu tutulumu olan, tiroid gland çevresine yayılım gösteren olgularda cerrahi sonrası sıklıkla görülür. Kalıcı rekürren laringeal sinir hasarı %1'den daha düşük oranda karşımıza çıkmaktadır. Papiller tiroid kanseri olan hastalarda bölgesel lenf nodlarının metastazına sıkça rastlanır. Okült lenf nodu metastazları, profilaktik boyun diseksiyonu yapılan papiller tiroid ca'li hastalarda %80 oranında görülmektedir. Lenf nodu metastazlarının sağkalım üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalar lenf nodu metastazlarının sağ kalımı etkilemediğini belirtmektedir. 20 yaşından genç hastaların yaklaşık %80'inde palpabl lenf nodu metastazları vardı; buna rağmen bu hasta grubunun prognozu oldukça iyiydi. Buna

karşın yaşlı hasta grubunda palpabl lenf nodlarının oranı %20 olmasına rağmen, ileri yaşın bir sonucu olarak prognozlarının daha kötü olduğu görüldü. Lenf nodu metastazı boyundaki rekürrens riskini büyük ihtimalle arttırmaktadır, ancak sağkalım üzerinde olumsuz etkisi çok azdır (80).

Foliküler Karsinom: Foliküler karsinomun insidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde diyetle iyot alımının artmasıyla azalmıştır. Yeni teşhis konulan tiroid kanserlerinin %10'u foliküler karsinomdur. Bu tümörler papiller karsinoma göre daha yaşlı popülasyonda siktir, 5. dekada pik yapar. Foliküler karsinom, genellikle tiroidte solid bir kitle olarak belirir. Vasküler invazyona eğilimlidir, lenfatik kanalların invazyonu daha nadir görülür. Lenf nodu metastazları, papiller karsinoma göre çok daha azdır. Foliküler karsinom genellikle hematojen yayılır. Sıklıkla kemik, akciğer, karaciğer ve merkezi sinir sistemine metastaz yapar. Uzak metastazın sıklığı %33 kadardır, bunun yanında boyunda lenf nodu tutulumu %1 civarındadır. Daha olumsuz prognoza sahip olan faktörler yaygın anjioinvazyon, ilerlemiş yaş ve uzak metastazların varlığıdır. Patolojik olarak iki çeşit foliküler karsinom önemlidir. Düşük evreli, kapsüllü, mikroinvaziv foliküler karsinom ve yüksek evreli, anjioinvaziv foliküler karsinom (80).

Mikroinvaziv foliküler karsinom, foliküler adenoma benzer; iyi sınırlıdır ve bir kapsülü vardır. Teşhis mikroskopta kapsülün invazyonu, kapsülün içine doğru invazyon, venlerin içine doğru invazyon, kapsülün arkasında bir kapsülün bulunması ile konur. Bu lezyonlar çok nadir multisentrik olurlar, nadir metastaz yaparlar, genellikle çok iyi prognoz görülür. Bu hastalarla ilgili karşımıza çıkan zorluk, mikroinvaziv foliküler kanserin teşhisi, lobektomi veya isthmusektomiden sonra yapılan çok sayıda kalıcı kesitin çalışılmasıyla olmaktadır. Bazı tecrübeli cerrahler 4cm'in üzerinde lezyonu olan, frozen kesitlerde foliküler tümör olduğu saptanan tüm hastalara total tiroidektomiye uygulamaktadırlar (83). Frozen kesitle foliküler karsinom tanısı operasyon sırasında koyulabilirse 1cm'den büyük olan lezyonlar için total tiroidektomi uygulanmalıdır (80).

Yüksek evre anjioinvaziv foliküler kanserler genellikle büyüktür ve çoğunlukla tiroid kapsülünden çevre dokulara yayılırlar. İyi diferansiye tiroid kanserlerinin en agresif olanı bu lezyonlardır. Yüksek riskli foliküler karsinomu olan bu hastaların 5 yıllık sağkalımı %47, 20 yıllık sağkalımları %8'dir. Bu faktörlerden dolayı, lokal agresif tümörü olan veya metastatik hastalığı olduğu kanıtlanan hastalar için en iyi tedavi yöntemi total

tiroidektomidir. Bu yöntem I131 tedavisinin metastatik hastalık üzerindeki etkisini güçlendirmektedir (86).

Hurthle Hücreli Karsinom: Foliküler epitelden kaynaklanır, daha büyük yapısı ile karakterizedir. Gerçek Hurthle hücreli tümörler solid ve kapsüllüdür, içleri Hurthle hücreleri ile dolu foliküler veya solid yapılardır. Foliküler karsinom ile benzerliklerine rağmen Hurthle hücreli karsinomlar I131'i nadir olarak tutarlar. Bazen bilateral ve multipl olabilirler. Sıklıkla servikal lenf nodlarına metastaz yaparlar. Hurthle hücreli adenom ve karsinomun farkı geçmişte tartışılmaktaydı. Yeni çalışmalarda kapsüler ve vasküler invazyonun olmadığı, kanserin %1'den daha düşük oranda geliştiği vakalar Hurthle hücreli adenom olarak sınıflandırılmaktadır. Hurthle hücreli adenomun tedavisinde doğru yaklaşımın lobektomi veya isthmektomi olduğu düşünülmektedir. Hurthle hücreli karsinom teşhisi konan vakalara total tiroidektomi ve ipsilateral boyun diseksiyonu uygulanmalıdır. Büyümüş lenf nodları olan hastalara modifiye boyun diseksiyonu uygulanmalıdır (84).

Medüller Tiroid Kanseri: Medüller tiroid kanseri kalsitonin salgılayan C hücrelerinden veya tiroidin parafoliküler hücrelerinden kaynaklanır. Medüller tiroid kanseri (Men 2a, Men 2b ve ailesel medüller tiroid kanseri) ile ilişkili olabilir. Bu nedenle aile bireyleri ret mutasyonu varlığı açısından gözlemlenmelidir. Kanser gelişmesinden önce genç yaşta cerrahi tedavi güvenle uygulanabilir ve büyük ihtimalle tedavi olamayacak bir hastalığı tedavi edilebilir kılacaktır (85).

Medüller tiroid kanseri teşhisi konan hastalar feokromostroma açısından da değerlendirilmelidir. Bu tümör Men2 hastalarının %40'ında ortaya çıkmaktadır. Primer cerrahi tedavi, medüller tiroid kanseri olan hastalar için total tiroidektomi ve santral nod disseksiyonudur (86,87). Feokromastomasi olan hastalar öncelikle adrenalektomi operasyonu geçirmelidir. Bunun yanında kombine ameliyatlarda çok iyi sonuçlar alınmaktadır. Medüller tiroid kanseri için mortalite yaş, lokal hastalığın yayılımı ve uzak metastazların varlığı ile ilgilidir (88,89). Kanserde spesifik mortalite 5-10 yıl için %30 ile %40 arasındadır (88,89).

Anaplastik Tiroid Kanseri: Anaplastik tiroid kanseri genellikle hızla büyüyen boyun kitlesi, disfaji ve solunum yolu obstrüksiyonu ile ilgilidir. Anaplastik tiroid kanserleri tüm tiroid maligniteleri içinde prognozu en kötü olanıdır; 5 yıllık sağkalım oranı %10'dur (90). Cerrahide hedef bir havayolu oluşturarak mümkünse tüm boyunu malign dokudan temizlemektir. Cerrahinin primer tedavide sınırlı rolü vardır. Teşhis konulduğunda

hastalar hiperfraksiyone radyoterapi ve doksorubisin içeren kemoterapi ile tedavi edilmelidirler (90).

Lenfoma: Tiroidin primer malign lenfoması nadir görülen bir tümördür. Tipik özellikleri hızlı büyümesi, sert ve ağrısız bir kitle olması, kadınlarda sık görülmesidir. Teşhis ince iğne aspirasyon biopsisi veya kesici iğne biopsisi ile konur; yine de, cerrahi rezeksiyon teşhisi üstlenir, çünkü iğne biopsisi teknikleri ile teşhis kesin olarak konulamamaktadır. Bu lezyonun anaplastik karsinomdan ayrılması önemlidir. Bunların klinik özellikleri birbirine benzemektedir. Çünkü başarılı tedavi seçenekleri lenfoma için mümkündür. Teşhisten sonra uygun evreleme yapılmalıdır. Lokal hastalığı olanlara radyoterapi uygulanır. Lezyon radyoterapiye oldukça duyarlıdır (85).

Tiroid dışı dokulara yayılım olduğunda cerrahi tedavi, teşhis amaçlı örnek olmak için sınırlı tutulmalıdır. Daha agresif prosedürler morbiditeyi arttırmaktadır, ancak sağkalım süresini uzatmamaktadır. Yaygın hastalığı olanlar veya hastalığı tekrar edenler kemoterapi almalıdır(85).

6. MATERYAL VE METOT

Mayıs 2012-Ekim 2012 tarihleri arasında İnce iğne aspirasyon sitolojisi(İİAS) gerçekleştirilmiş; 18 yaş üzerindeki 40 (%20.8) erkek ve 152 (%79.1) kadından oluşam toplam 192 hastaya ait 227 nodülü retrospektif olarak değerlendirdik.

Olgular Amerikan radyoloji kurulunun geliştirdiği Meme görüntüleme , raporlama ve veri sistemi (BI-RADS) temel alınarak geliştirilen TIRADS Sınıflamasına göre incelendi (94). Tiroid nodüllerinin sınıflamasında kullandığımız sonografik özellikler:

Malign

- 1.Hipoekojenite
- 2.Nodülün konturları (mikrolobülasyon, spiküle konturlu, peritiroidal infiltrasyon)
- 3.Mikrokalsifikasyon
- 4.Uzun aksı cilde dik yerleşimli nodüller (taller-than-wide)
- 5.Peritiroidal lenfadenopati (intranodal mikrokalsifikasyonlar, kistik komponent)

Borderline

- 1.Hipoekojenite
- 2.Predominant internal vaskülarizasyon
- 3.Makrokalsifikasyonlar

Benign

- 1.Ovoid, daire şekilli
- 2.Periferik vaskülarizasyon
- 3.Düzgün konturlu

TIRADS 4 ve 5 Kategorileri: Sonografik olarak şüpheli beş malignite kriterini temel alır: Solid nodül, belirgin hipoekoik nodül, mikrolobülasyon veya düzensiz sınırlı, mikrokalsifikasyon ve uzun aksı cilde dik yerleşimli olmasıdır. Tiroid nodüller içerdikleri malign özelliklerine göre sınıflandırılır. Sınıflandırma aşağıda şekil:3’de belirtilmiştir. Tiroid nodülleri beş malign sonografik özellikten birini içeriyorsa, Tirads 4A, iki özellik içeriyorsa Tirads 4B, üç veya dört özellik içeriyorsa Tirads 4C, beş malign sonografik özelliğin hepsini içeriyorsa Tirads 5 olarak değerlendirilir.

Şekil:3 TIRADS 4 ve 5 kategorilerinin sınıflandırılması

TIRADS 4 ve 5 Kategorileri ; Sonografik olarak şüpheli beş malignite kriterini temel alır	
*Solid nodül	TIRADS 4A - Bir şüpheli özellik TIRADS 4B - İki şüpheli özellik TIRADS 4C - Üç/Dört şüpheli özellik TIRADS 5 - Beş şüpheli özellik içermelidir
*Belirgin hipoekoik nodül	
*Mikrolobulasyon veya düzensiz sınırlı	
*Mikrokalsifikasyonlar	
*Uzun aksı cilde dik yerleşimli	

Kwak JY, Han KH, Yoon JH et-al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. Radiology. 2011;260 (3): 892-9

Şekil 4: TIRADS sınıflaması

TIRADS 1 - Normal tiroid bezi
TIRADS 2 - Benign lezyonlar (malignite yok)
TIRADS 3 - Büyük olasılıkla benign lezyonlar (<5% malignite oranı)
TIRADS 4 - Şüpheli lezyonlar (4a, 4b, 4c, malignite riski artan alt gruplar)
4A (5-10% malignite oranı)
4B (10-50% malignite oranı)
4C (50-80% malignite oranı)
TIRADS 5 - Büyük olasılıkla malign lezyonlar (> 80 % malignite oranı)
TIRADS 6 - Biyopsi ile kanıtlanmış malignite

Kwak JY, Han KH, Yoon JH et-al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. Radiology. 2011;260 (3): 892-9

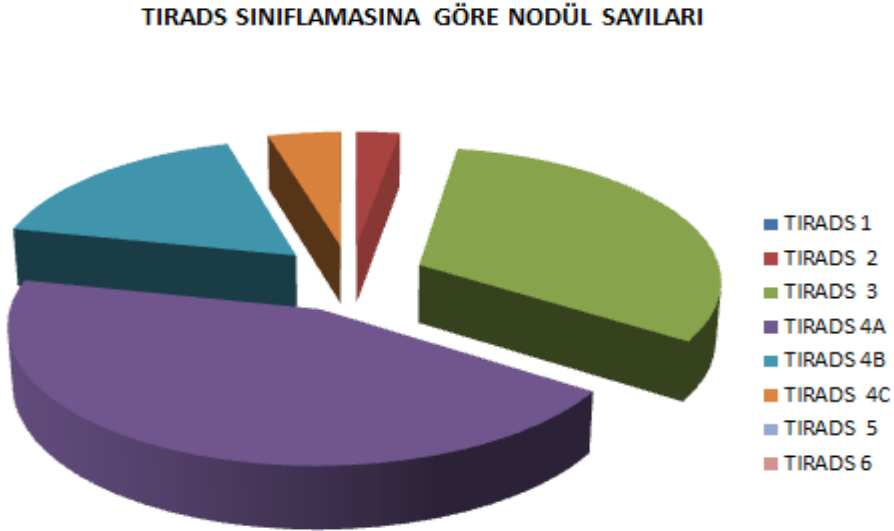
Tiroid nodülleri sonografik özelliklerine sınıflandırılarak tanı, takip ve tedavi basamakları belirlenir. TIRADS 1 Normal tiroid bezi, TIRADS 2 benign lezyonlar, TIRADS 3 büyük olasılıkla benign lezyonlar, TIRADS 4 şüpheli malign, TIRADS 5 büyük olasılıkla malign lezyonlar, TIRADS 6 biyopsi ile kanıtlanmış malignite

Verilerin analizinde SPSS 16 yazılımı kullanılmıştır. Tiroid bezi nodüllerinin TİRADS klasifikasyon sistemine göre; İİAS patoloji sonuçlarının karşılaştırılmasında ve kategorik değişkenlerin analizi için crosstabs ve correlations testleri kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Çalışma grubumuzda yer alan hastaların %20.8'i erkek (n=40), % 79.2'si (n=152) kadındır.

7. BULGULAR

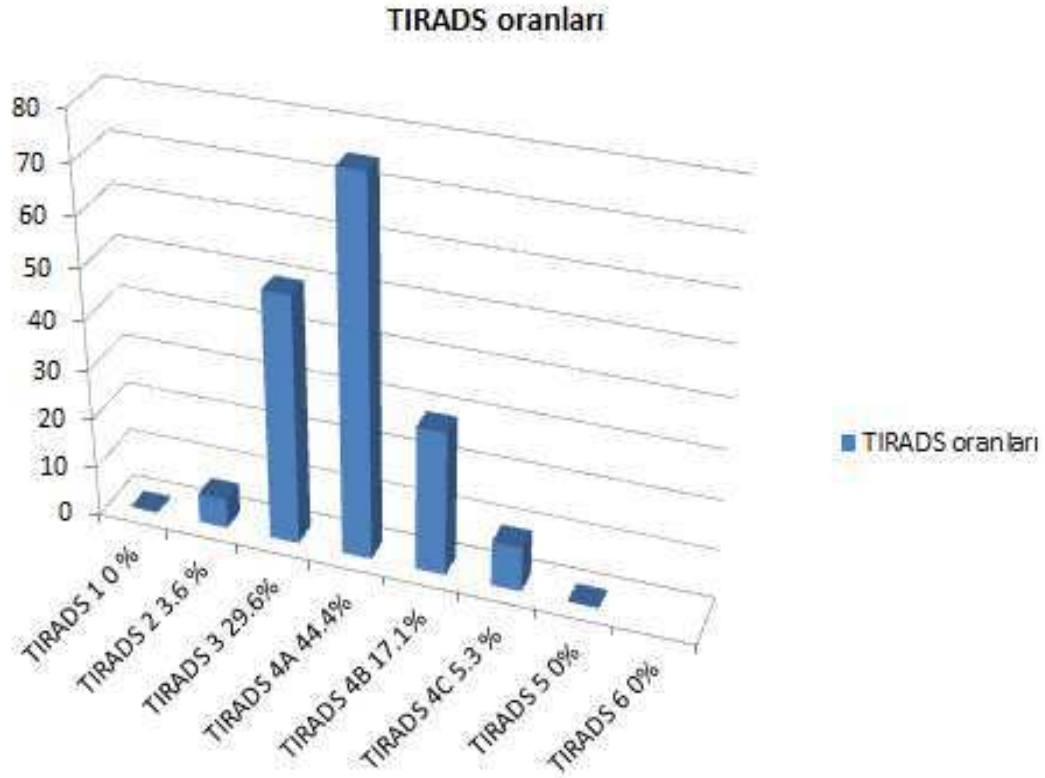
Çalışmamızdaki 192 hastaya ait 227 nodülün İİAS patoloji sonuçlarında %25.5 i (n=58) nondiagnostiktir.

Tablo:1 TIRADS sınıflamasına göre nodül sayıları



Olgularımızda tiroid glandda nodül saptandığından dolayı Tirads 1 saptanmadı. Hastalarımızın hepsine ilk defa İİAS yapıldı, bu nedenle Tirads 6' ya giren nodül saptanmadı. Ayrıca beş sonografik özelliği birarada içeren Tirads 5' e giren nodül saptanmadı. 6 nodül Tirads 2 , 72 nodül Tirads 3, 100 nodül Tirads 4A, 39 nodül Tirads 4B ve 10 nodül Tirads 4C olarak değerlendirildi.

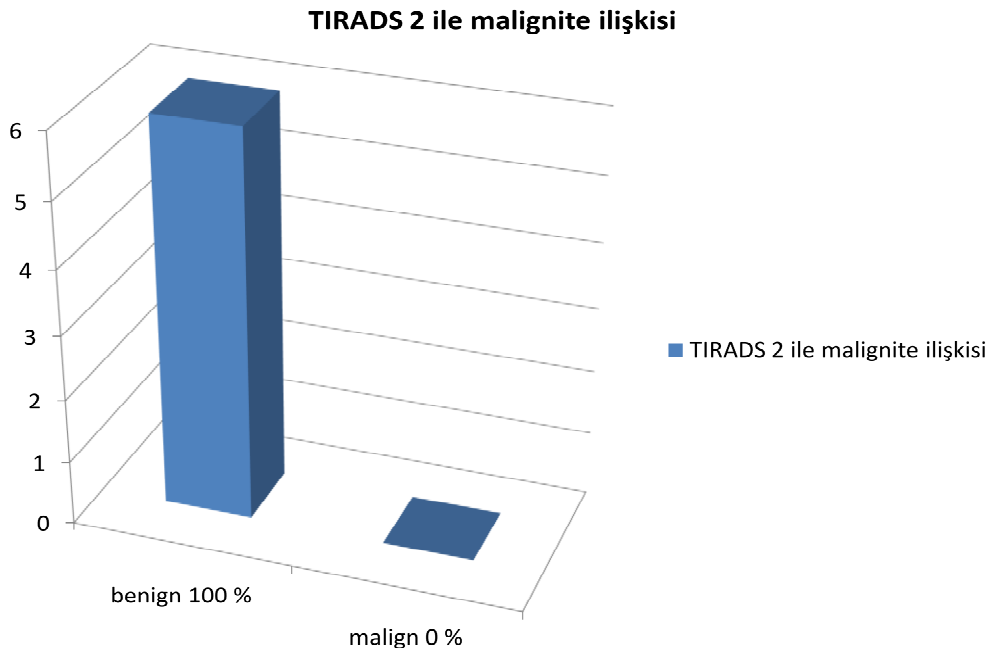
Tablo:1.1 Non-diagnostik olgular çıkarıldığında TIRADS Klasifikasyon Sistemine Göre Sınıflandırılan Nodüllerin Oranları



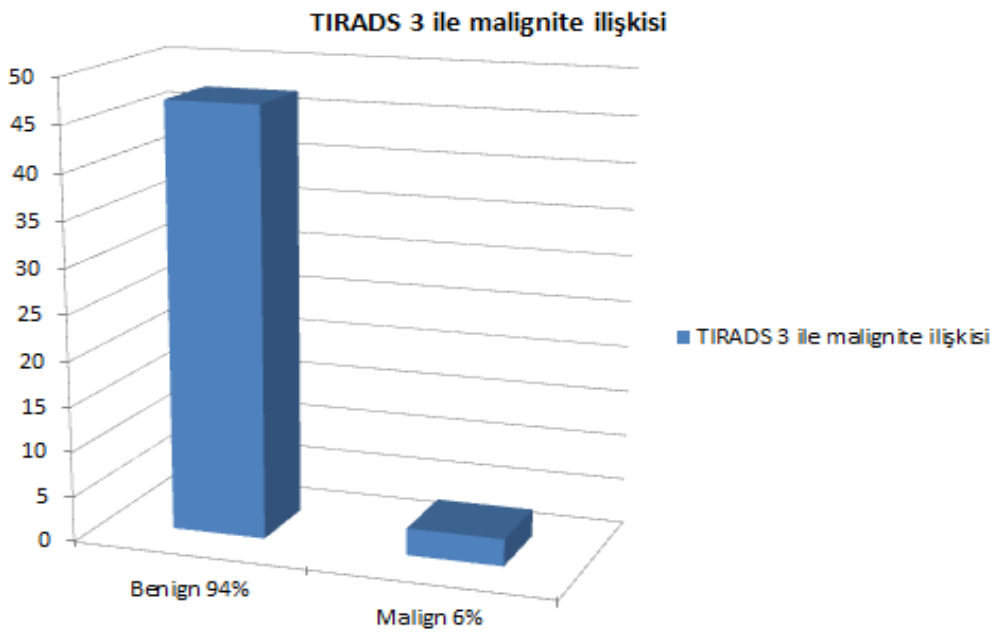
TIRADS açısından bakıldığında;

TIRADS klasifikasyon sistemine göre; Hastalarımızın hepsine ilk defa İİAB yapıldı, bu nedenle olgularda, TIRADS 6'ya giren nodül yoktu. Ayrıca beş şüpheli sonografik özelliği bir arada içeren TI-RADS-5 olgu saptanmadı. Tüm olgularımızda tiroid glandda nodüler lezyon saptanması nedeniyle TI-RADS-1 olgu izlenmedi.

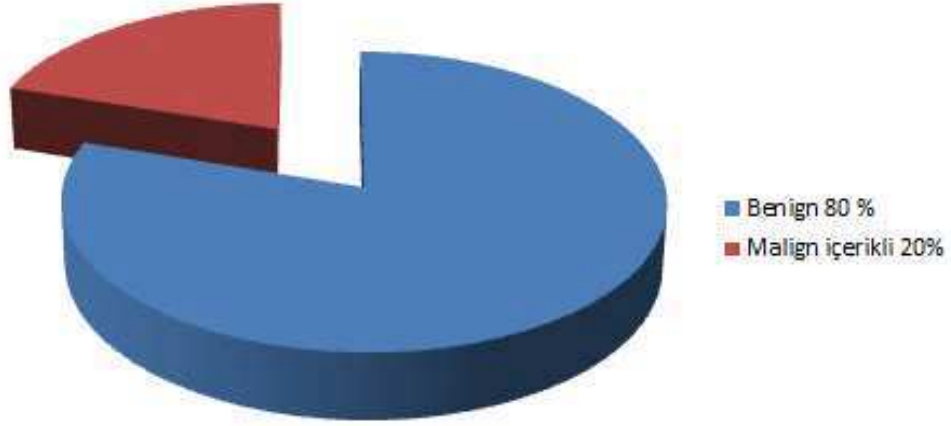
TIRADS-4A'ya giren 100 nodülün 60'ı benign, 15'i malign, 25'i nondiagnostik idi. TIRADS-4B'ye giren 39 nodülün 21'i benign, 8'i malign, 10'nu nondiagnostik idi. TIRADS-4C'ye giren 10 nodülün 2'si benign, 7'si malign, 1'i nondiagnostik idi.

Tablo:1.2 TİRADS2 ile malignite ilişkisi

TİRADS 2 olan 6 (%3.6) vaka vardı, bunların hepsi benign olarak değerlendirildi.

Tablo:1.3 TİRADS 3 ile Malignite İlişkisi

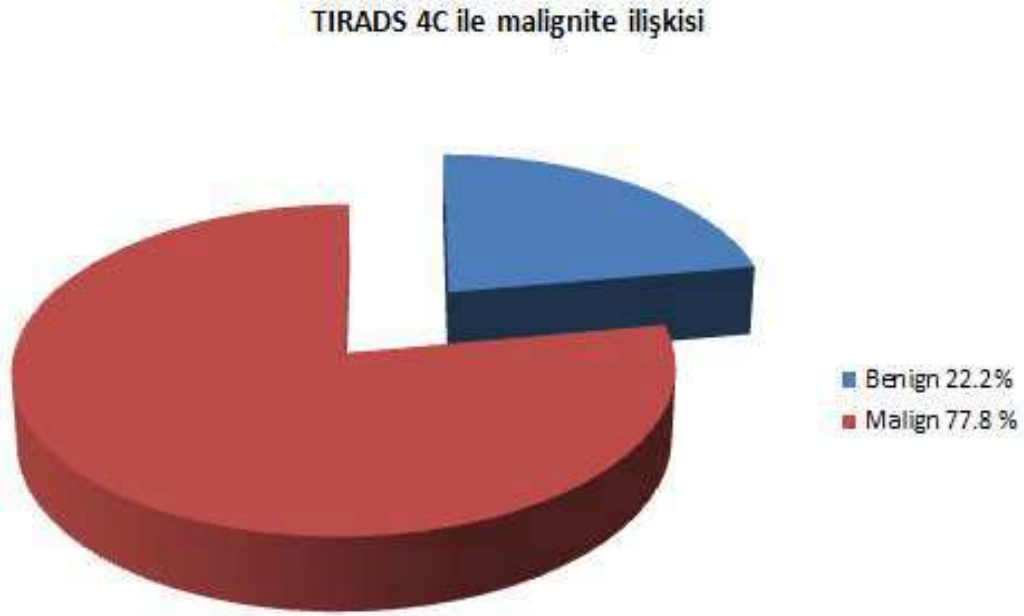
TİRADS 3 olan 50 (%29.6) vaka vardı, bunların 47'si (%94) benign 3'ü (%6) malign olarak değerlendirildi.

Tablo:1.4 TIRADS 4A ile malignite ilişkisi**TIRADS 4A ile malignite ilişkisi**

TIRADS 4A olan 75 (%44.4) vaka vardı, bunların 60'ı (%80) benign, 15'i (%20) malign içerikli olarak değerlendirildi.

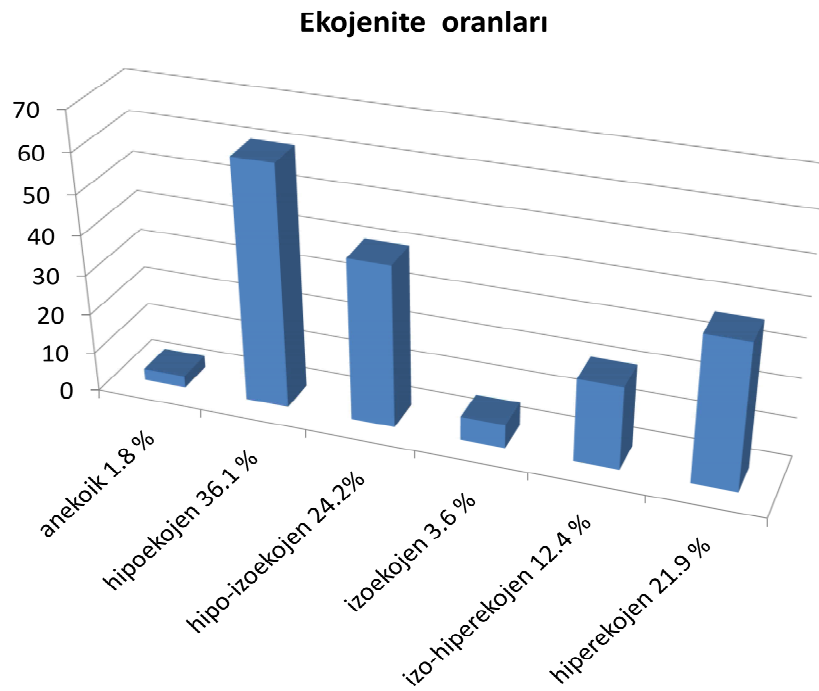
Tablo: 1.5 TIRADS 4B ile malignite ilişkisi**TIRADS 4B ile malignite ilişkisi**

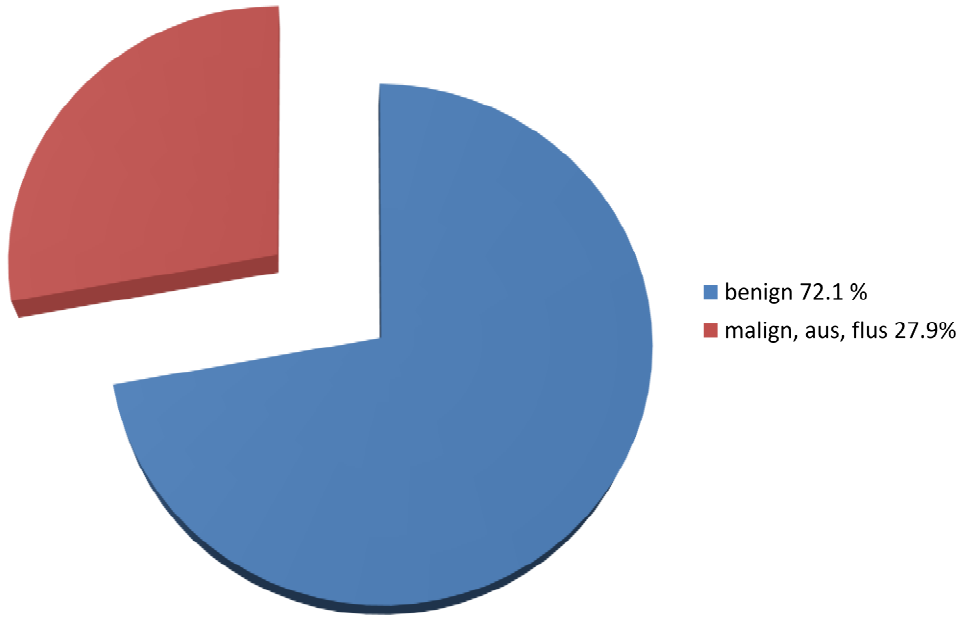
TIRADS 4B olan 29 (%17.1) vaka vardı, bunların 21'i (%72.4) benign, 8'i (%27.6) malign içerikli olarak değerlendirildi.

Tablo: 1.6 TİRADS 4C ile Malignite İlişkisi

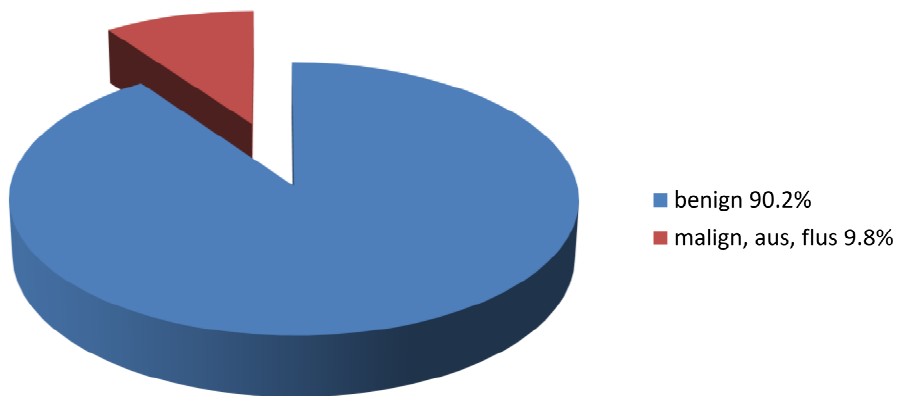
TİRADS 4C olan 9 (%5.3) vaka vardı, bunların 2'si (%22.2) benign, 7'si (%77.8) malign içerikli olarak değerlendirildi.

Ekojenite olarak bakıldığında;

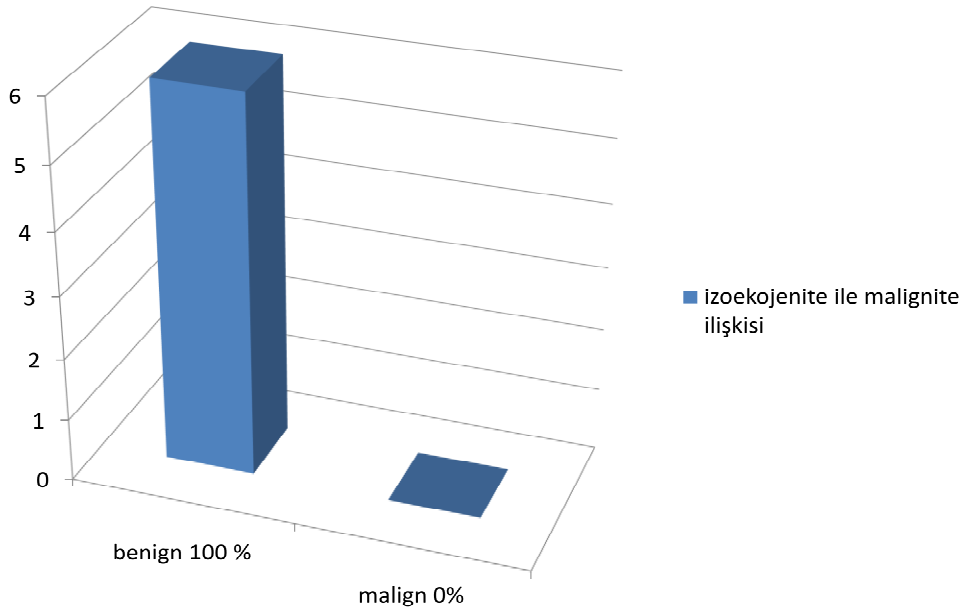
Tablo:2 Ekojenite Oranları

Tablo:2.1 Hipoekojenite ile Malignite İlişkisi**Hipoekojenite-malignite ilişkisi**

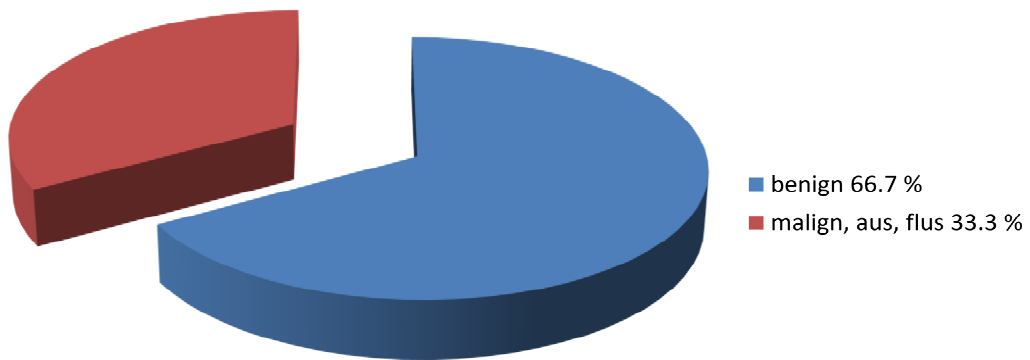
Hipoekojen olan 61 (%36.1) vaka vardı , bunların 44'ü (% 72.1) benign, 17'si (% 27.9) malign içerikli olarak değerlendirildi.

Tablo:2.2 Hipo-izoekojenite ile Malignite İlişkisi**Hipo-izoekojenite-malignite ilişkisi**

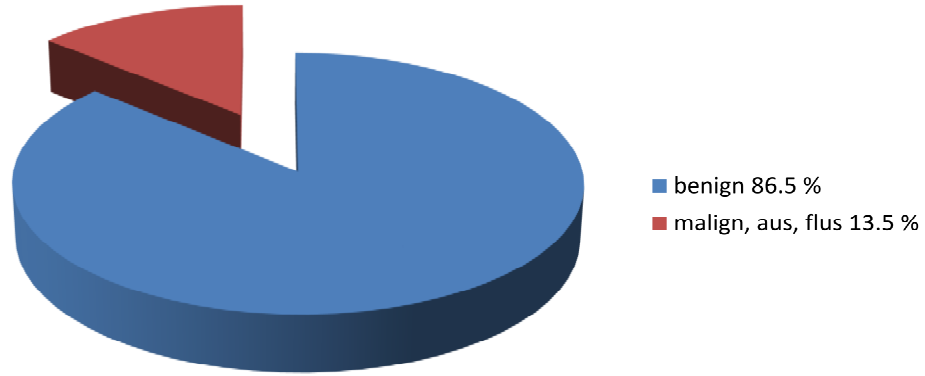
Hipo-izoekojen olan 41 (% 24.2) vaka vardı, bunların 37'si (%90.2) benign, 4'ü (%9.8) malign olarak değerlendirildi.

Tablo:2.3 İzoekojenite ile Malignite İlişkisi**İzoekojenite ile malignite ilişkisi**

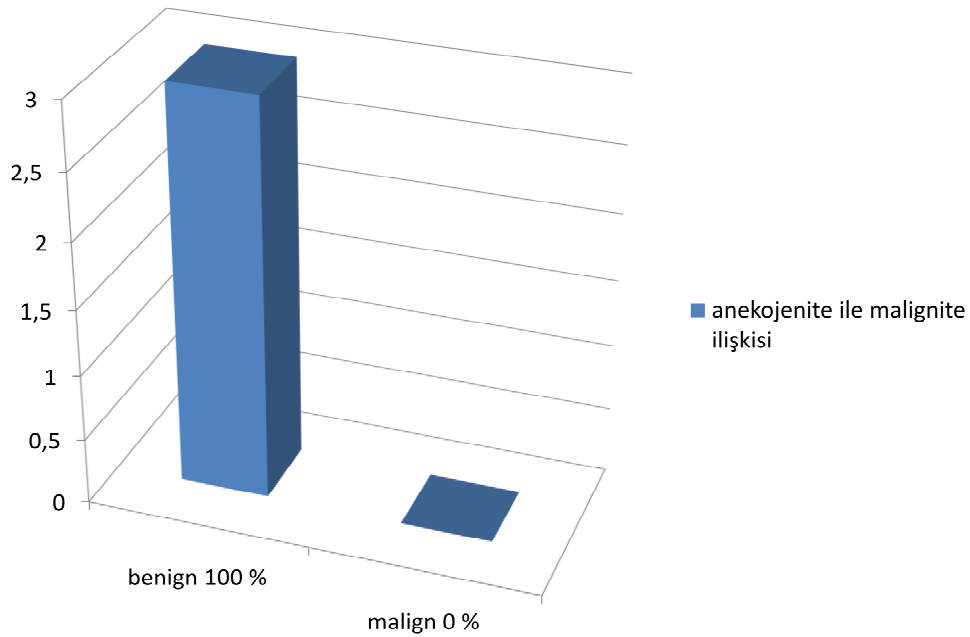
İzoekojen olan 6 (%3.6) vaka vardı, bunların hepsi benign olarak değerlendirildi.

Tablo:2.4 İzo-hiperekojenite ile Malignite İlişkisi**İzo-hiperekojen-malignite ilişkisi**

İzo-hiperekojen olan 21 (%12.4) vaka vardı, bunların 14'ü (%66.7) benign, 7'si (%33.3) malign içerikli olarak değerlendirildi.

Tablo:2.5 Hiperekojenite ile Malignite İlişkisi**Hiperekojen-malignite ilişkisi**

Hiperekojen 37 (%21.9) vaka vardı, bunların 32'si (%86.5) benign, 5'si (%13.5) malign içerikli olarak değerlendirildi.

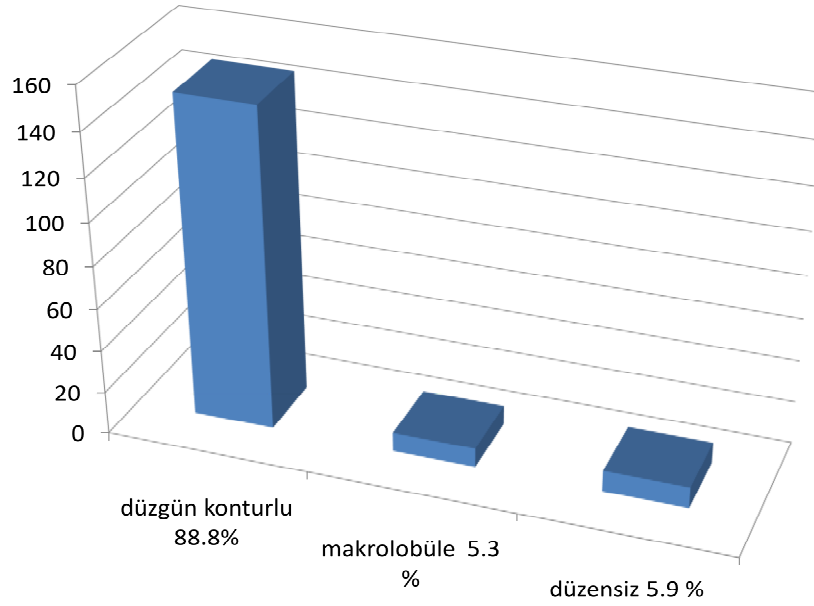
Tablo: 2.6 Anekojenite ile Malignite İlişkisi**Anekojenite ile malignite ilişkisi**

Anekojen olan 3 (%1.8) vaka vardı ve hepsi benign karakterdeydi.

Kontur düzensizliği olarak bakıldığında;

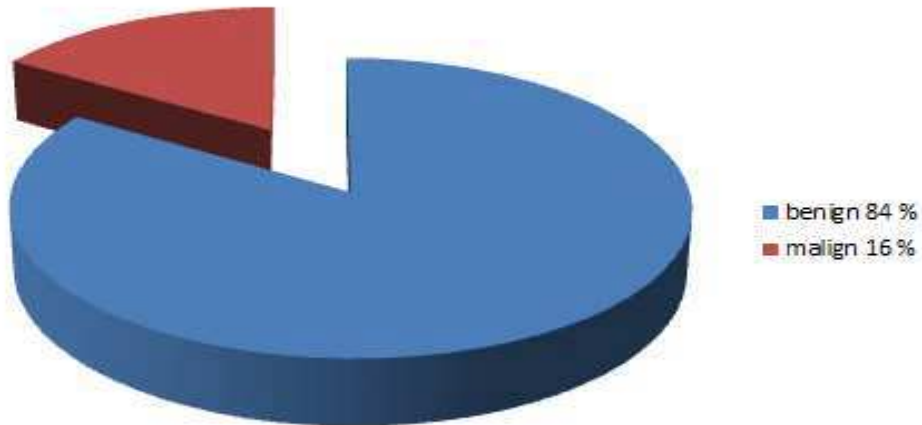
Tablo:3 Kontur Özelliklerine Göre Oranlar

Kontur özellikleri oranları

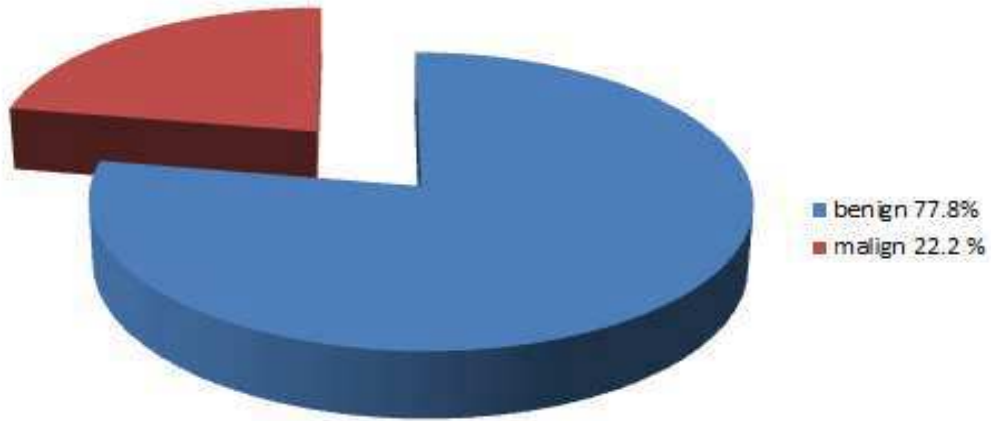


Tablo:3.1 Düzgün Konturlu ile Malignite İlişkisi

Düğüün konturlu-malignite ilişkisi



Düğüün konturlu olan toplam 150 (%88.8) vaka vardı, bunların 126'sı (%84) benign, 24'ü (%16) malign içerikli olarak değerlendirildi.

Tablo:3.2 Makrolobüle Konturlu Olan ile Malignite İlişkisi**Makrolobüle-malignite ilişkisi**

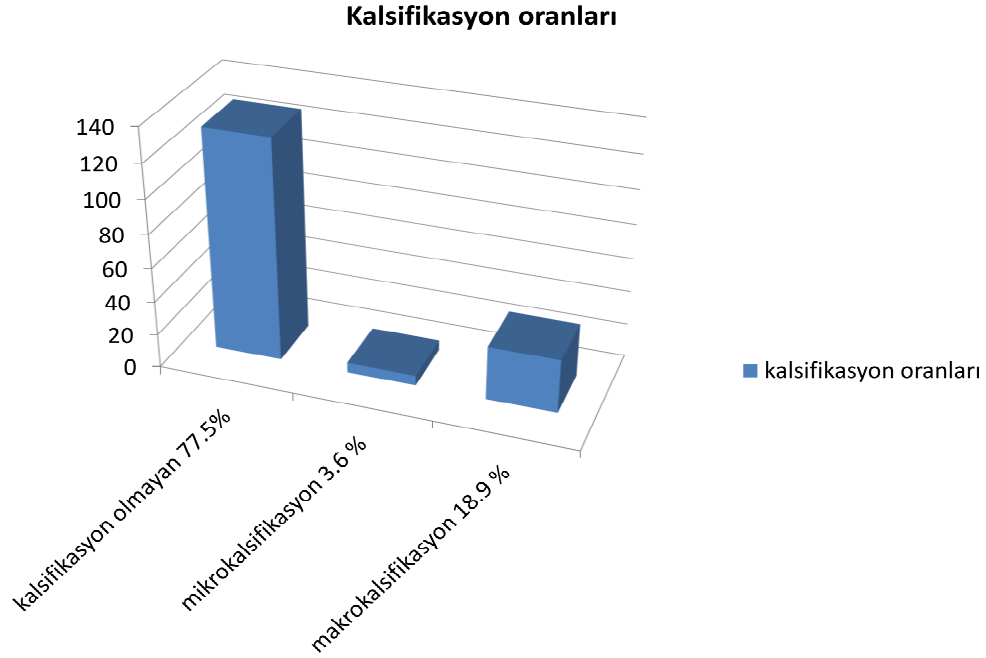
Makrolobule olan 9 (%5.3) vaka vardı, bunların 7'si (%77.8) benign, 2'si (%22.2) malign olarak değerlendirildi.

Tablo: 3.3 Düzensiz Konturlu ile Malignite İlişkisi**Düzensiz konturlu-malignite ilişkisi**

Düzensiz olan 10 (%5.9) vaka vardı, bunların 3'ü (%30) benign ve 7'si (%70) malign içerikli olarak değerlendirildi.

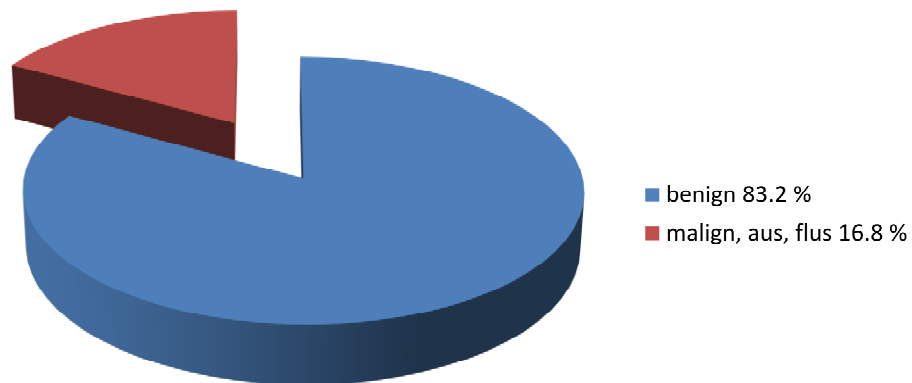
Kalsifikasyon özelliklerine bakıldığında;

Tablo:4 Kalsifikasyon Oranları

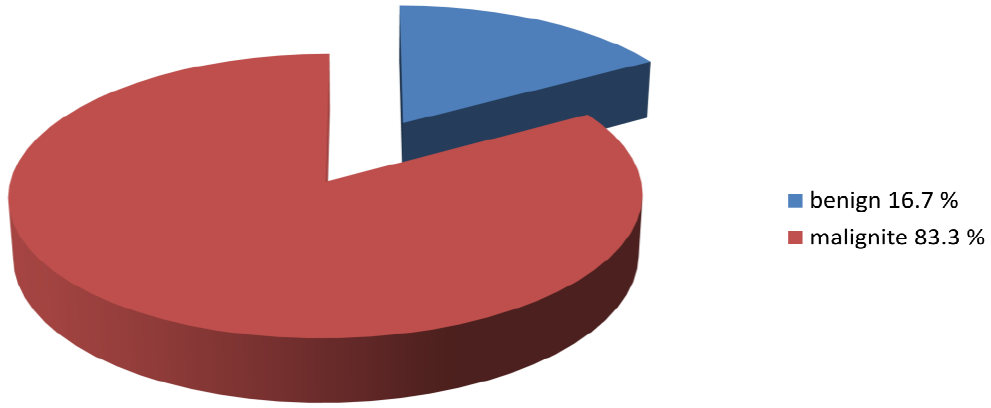


Tablo: 4.1 Kalsifikasyonu Olmayanlar ile Malignite İlişkisi

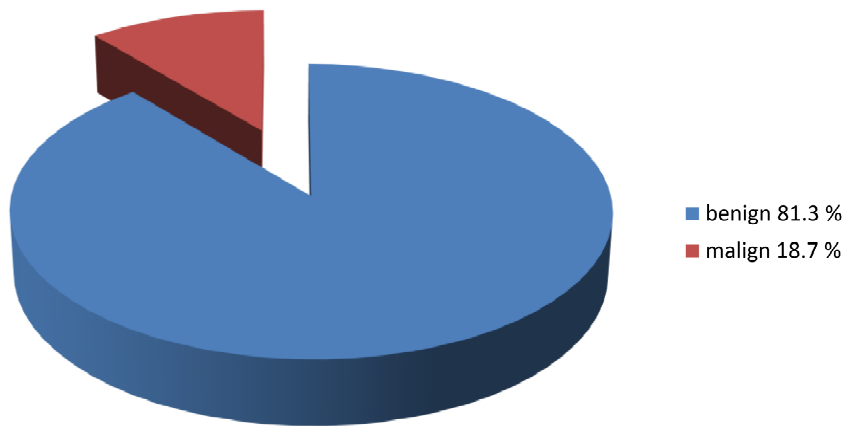
Kalsifikasyon olmayanlarla malignite ilişkisi



Kalsifikasyonu olmayan 131 (%77.5) vaka vardı, bunların 109'u (%83.2) benign, 22'si (%16.8) malign içerikli olarak değerlendirildi.

Tablo:4.2 Mikrokalsifikasyon ile Malignite İlişkisi**Mikrokalsifikasyon ile malignite ilişkisi**

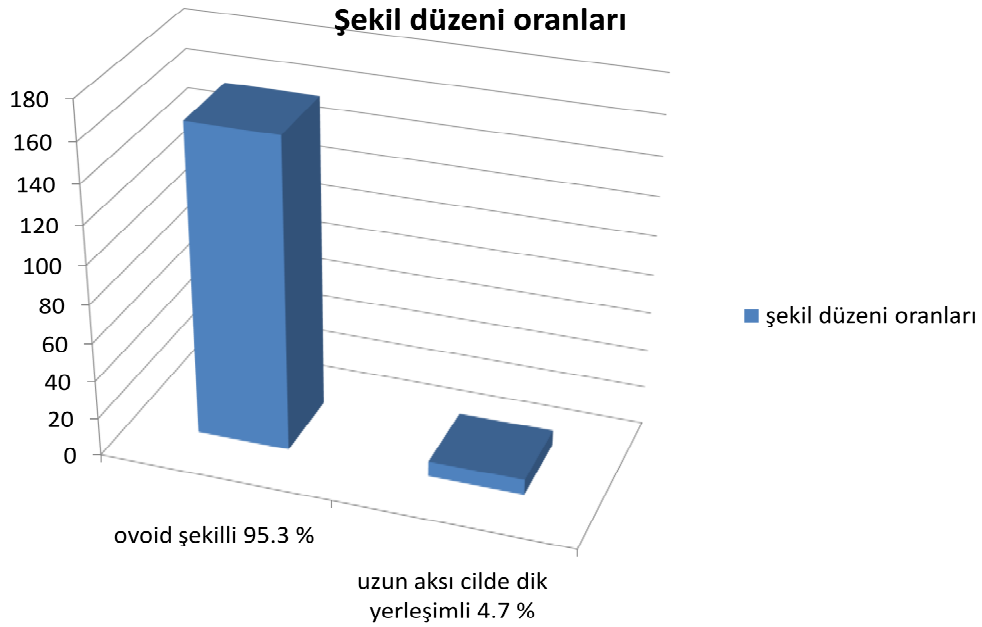
Mikrokalsifikasyonu olan 6 (%3.6) vaka vardı, bunların 1'i (%16.7) benign, 5'i (%83.3) malign içerikli olarak değerlendirildi.

Tablo: 4.3 Makrokalsifikasyon ile Malignite İlişkisi**Makrokalsifikasyon ile malignite ilişkisi**

Makrokalsifikasyon olan 32 (%18.9) vaka vardı, bunların 26'sı (%81.3) benign, 6'sı (%18.7) malign içerikli olarak değerlendirildi.

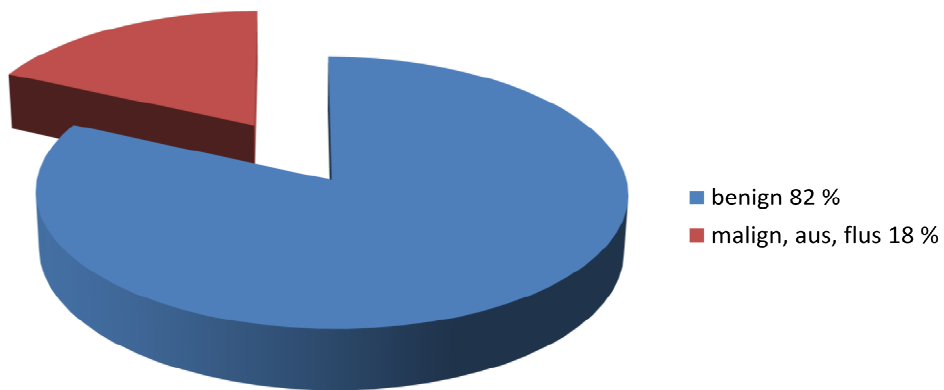
Şekil düzeni olarak bakıldığında;

Tablo: 5 Şekil Düzeni Oranları

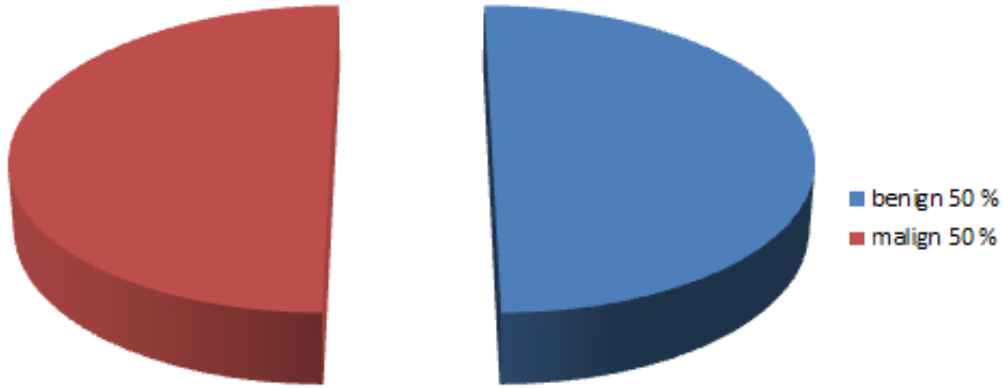


Tablo: 5.1 Ovoid şekilli Olan ile Malignite İlişkisi

Ovoid şekilli ile malignite ilişkisi

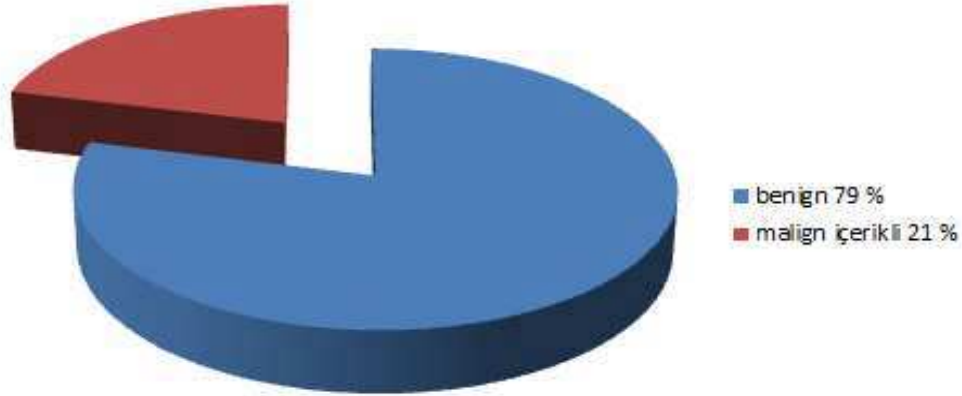


Ovoid şekilli olan 161 (%95.3) vaka vardı, bunların 132'si (%82) benign, 29'u (%18) malign içerikli olarak değerlendirildi.

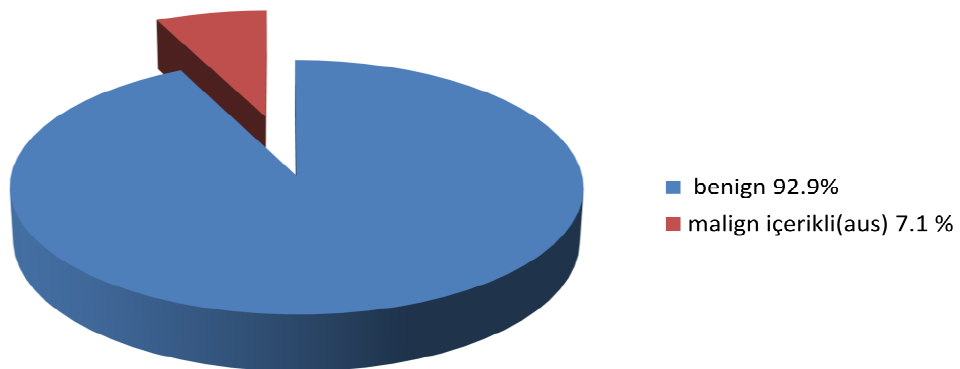
Tablo:5.2 Uzun Aksı Cilde Dik Yerleşimli (Taller Than Wide) Olan ile Malignite İlişkisi**Uzun aksı cilde dik yerleşimli olan ile malignite ilişkisi**

Uzun aksı cilde dik yerleşimli (Taller than wide) olan 8 (%4.7) vaka vardı, bunların 4'ü (%50) benign, 4'ü (%50) malign içerikli olarak değerlendirildi.

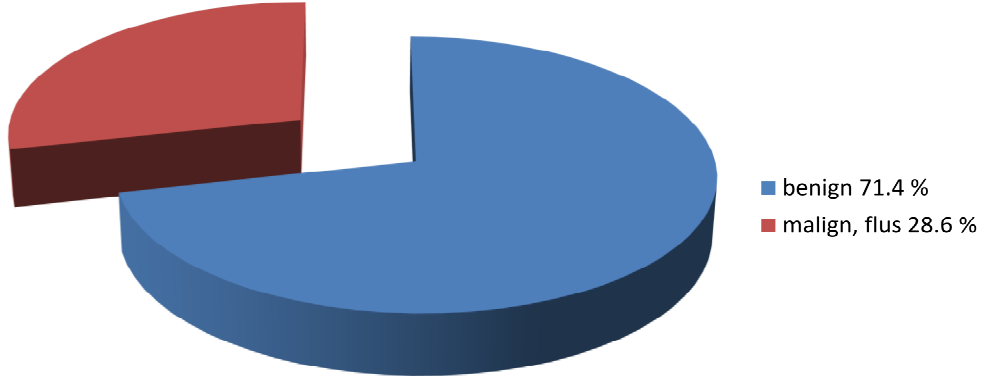
Vaskülarizasyon açısından bakıldığında;**Tablo:6** Vaskülarizasyon Oranları

Tablo: 6.1 Avaskülarizasyon Olan ile Malignite İlişkisi**Avaskülarizasyon ile malignite ilişkisi**

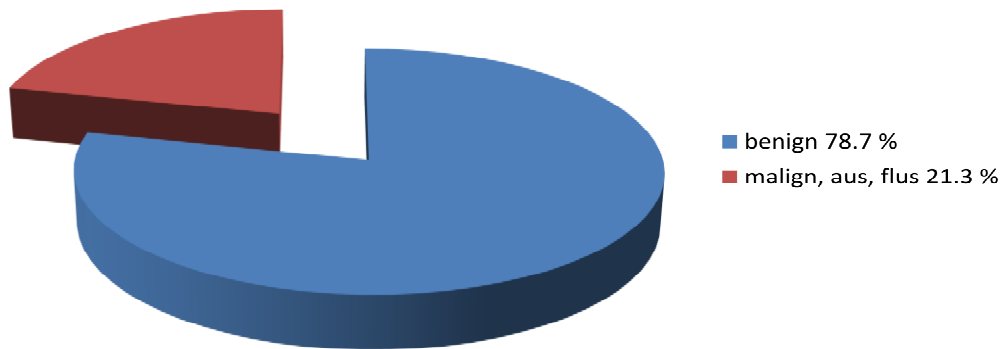
Avasküler olan 19 (%11.2) vaka vardı, bunların 15'i (%79) benign, 4'ü (%21) malign içerikli olarak değerlendirildi.

Tablo: 6.2 Periferik Vaskülarizasyon ile Malignite İlişkisi**Periferik vaskülarizasyon ile malignite ilişkisi**

Periferik vaskülarizasyonu olan 28 (%16.6) vaka vardı, bunların 26'sı (%92.9) benign, 2'si (%7.1) malign içerikli olarak değerlendirildi.

Tablo: 6.3 İnternal Vaskülarizasyon ile Malignite İlişkisi**İnternal vaskülarizasyon ile malignite ilişkisi**

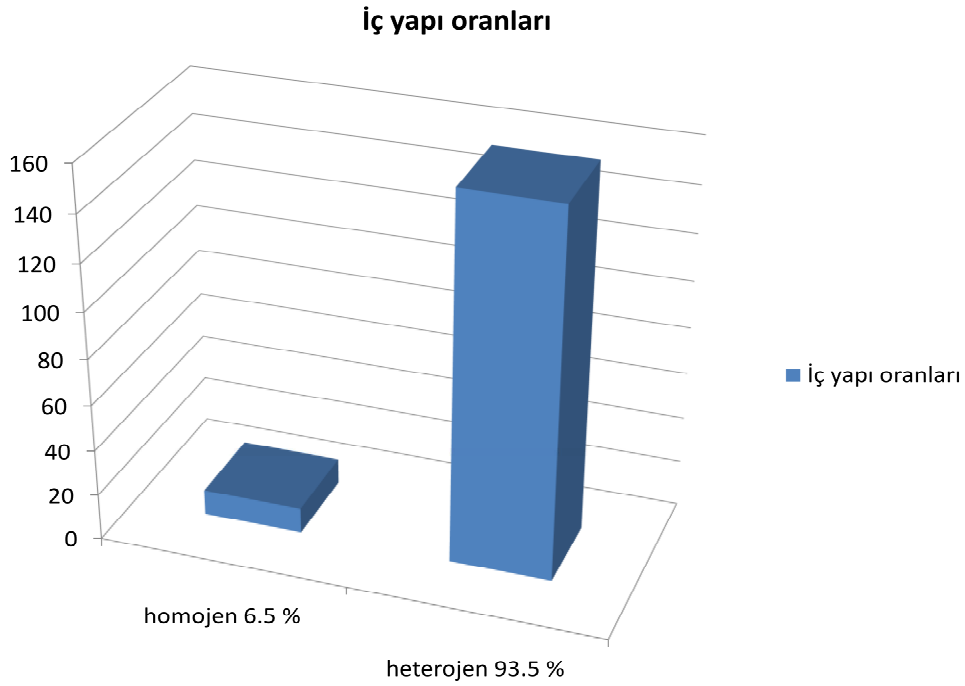
İnternal vaskülarizasyonu olan 14 (%8.3) vaka vardı, bunların 10'u (%71.4) benign, 4'ü (%28.6) malign içerikli olarak değerlendirildi.

Tablo: 6.4 Periferik ve İnternal Vaskülarizasyon ile Malignite İlişkisi**Periferik ve internal vaskülarizasyon ile malignite ilişkisi**

Periferik ve internal vaskülarize olan 108 (%63.9) vaka vardı, bunların 85'i (%78.7) benign, 23'ü (%21.3) malign içerikli olarak değerlendirildi.

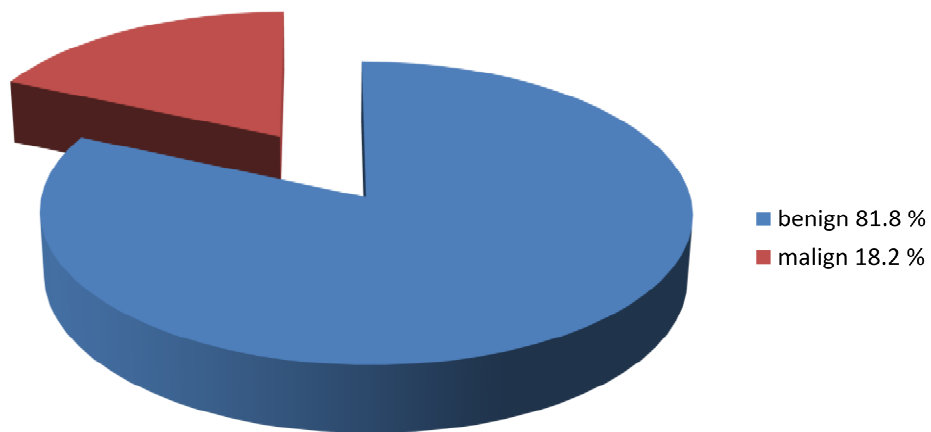
İç yapı açısından bakıldığında;

Tablo:7 İç Yapı Oranları

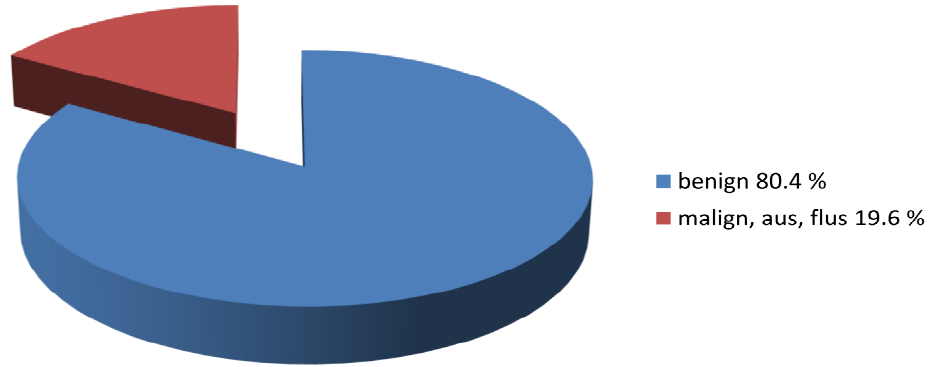


Tablo: 7.1 Homojen İç Yapı ile Malignite İlişkisi

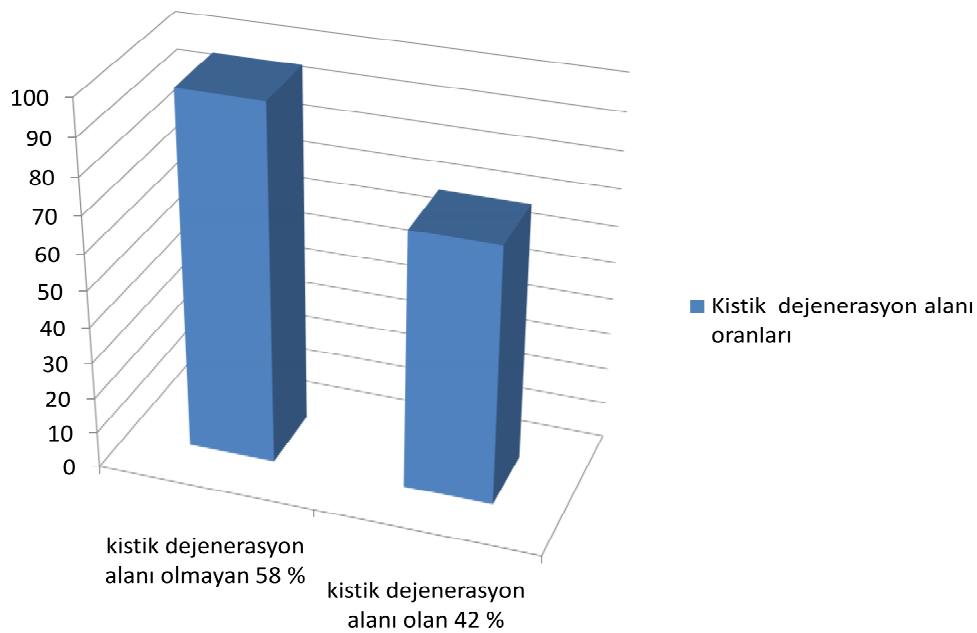
Homojen iç yapı ile malignite ilişkisi

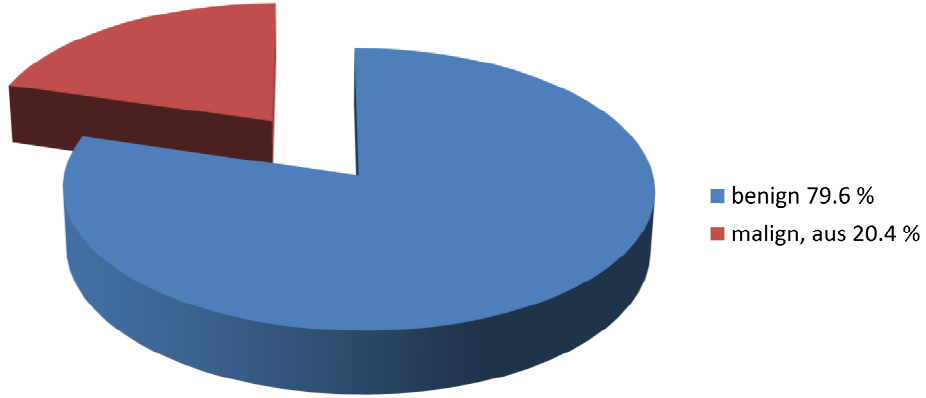


Homojen iç yapıya sahip 11 (%6.5) vaka vardı, bunların 9'u (%81.8) benign, 2'si (%18.2) malign olarak değerlendirildi.

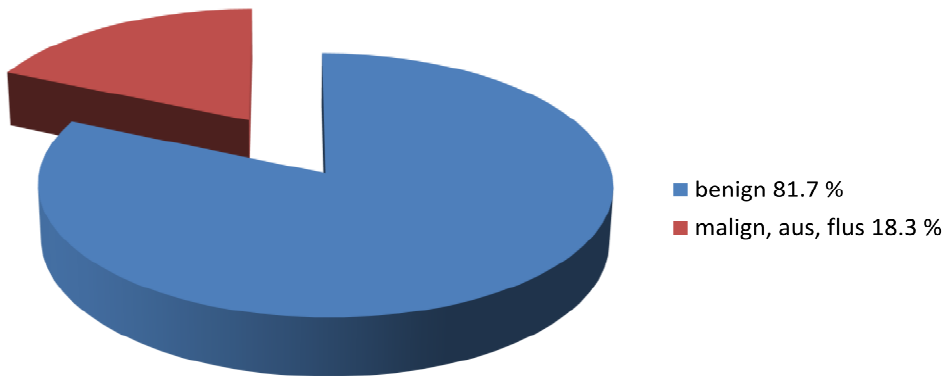
Tablo: 7.2 Heterojen İç Yapı ile Malignite İlişkisi**Heterojen iç yapı ile malignite ilişkisi**

Heterojen iç yapıya sahip 158 (%93.5) vaka vardı, bunların 127'si (%80.4) benign, 31'i (%19.6) malign içerikli olarak değerlendirildi.

Kistik dejenerasyon açısından bakıldığında;**Tablo: 8** Kistik Dejenerasyon Alanı Oranları**Kistik dejenerasyon alanı oranları**

Tablo: 8.1 Kistik Dejenerasyon Alanı Olmayan ile Malignite İlişkisi**Kistik dejenerasyon alanı olmayan ile malignite ilişkisi**

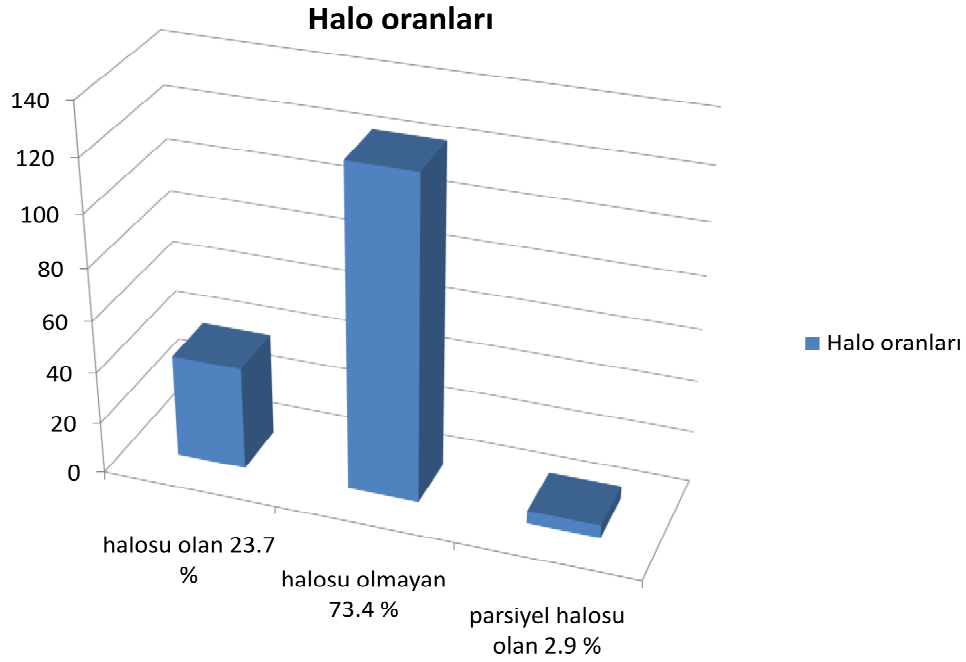
Kistik dejenerasyon alanı olmayan 98 (%58) vaka vardı, bunların 78'i (%79.6) benign, 20'si (%20.4) malign içerikli olarak değerlendirildi.

Tablo: 8.2 Kistik Dejenerasyon Alanı ile Malignite İlişkisi**Kistik dejenerasyon alanı ile malignite ilişkisi**

Kistik dejenerasyon alanı olan 71 (%42) vaka vardı, bunların 58'i (%81.7) benign, 13'ü (%18.3) malign içerikli olarak değerlendirildi.

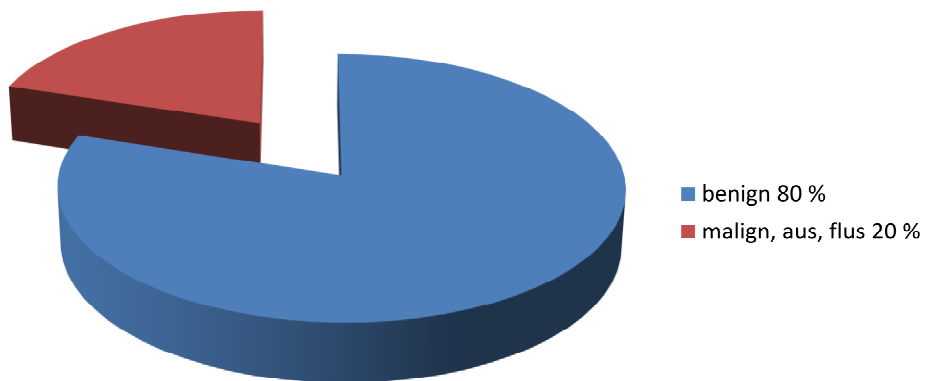
Halo açısından bakıldığında;

Tablo: 9 Halo Oranları

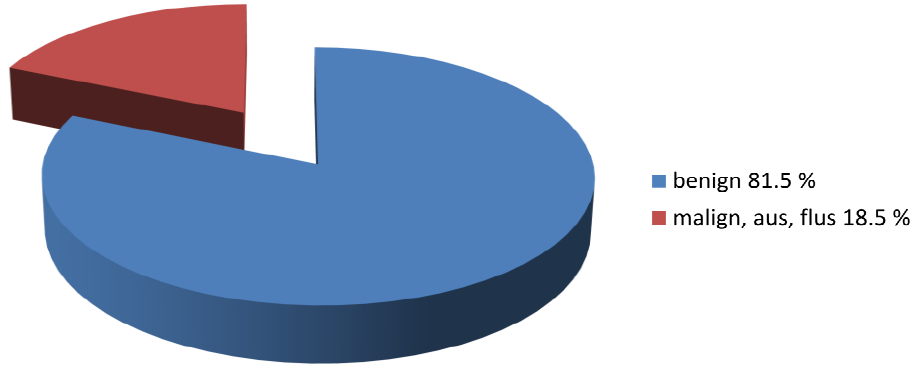


Tablo: 9.1 Halosu Olan ile Malignite İlişkisi

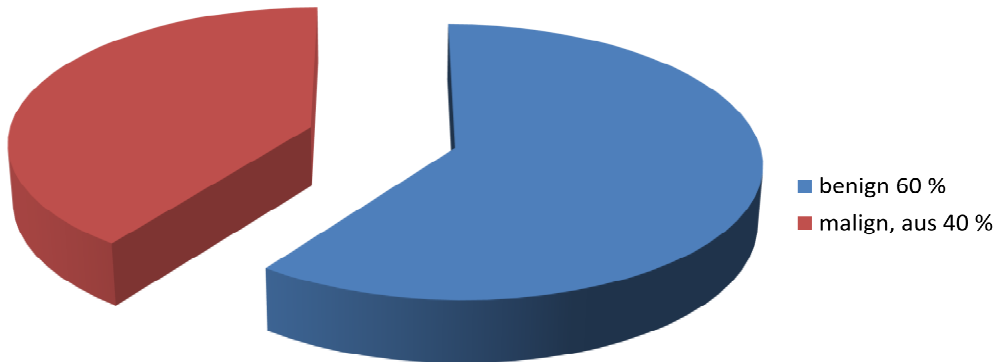
Halosu olan ile malignite ilişkisi



Halosu olan 40 (%23.7) vaka vardı, bunların 32'si (%80) benign, 8'i (%20) malign içerikli olarak değerlendirildi.

Tablo: 9.2 Halosu Olmayan ile Malignite İlişkisi**Halosu olmayan ile malignite ilişkisi**

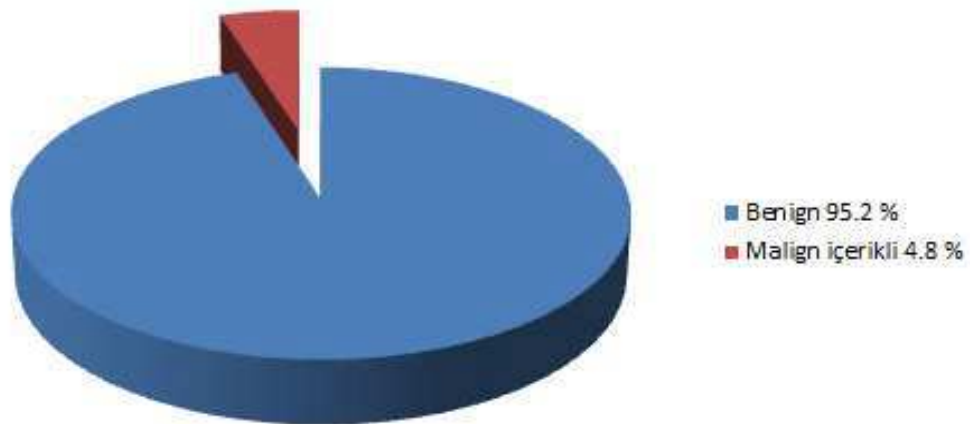
Halosu olmayan 124 (%73.4) vaka vardı, bunların 101'i (%81.5) benign, 23'ü (%18.5) malign içerikli olarak değerlendirildi.

Tablo: 9.3 Parsiyel Halo ile Malignite İlişkisi**Parsiyel halosu olan ile malignite ilişkisi**

Parsiyel halosu olan 5 (%2.9) vaka vardı, bunların 3'ü benign (%60), 2'si (%40) malign içerikli olarak değerlendirildi.

Tablo:10.1 TIRADS 4A'ya giren olgularda; hipoekojenite ile malignite ilişkisi**TIRADS 4A' ya giren olgularda; hipoekojenite ile malignite ilişkisi**

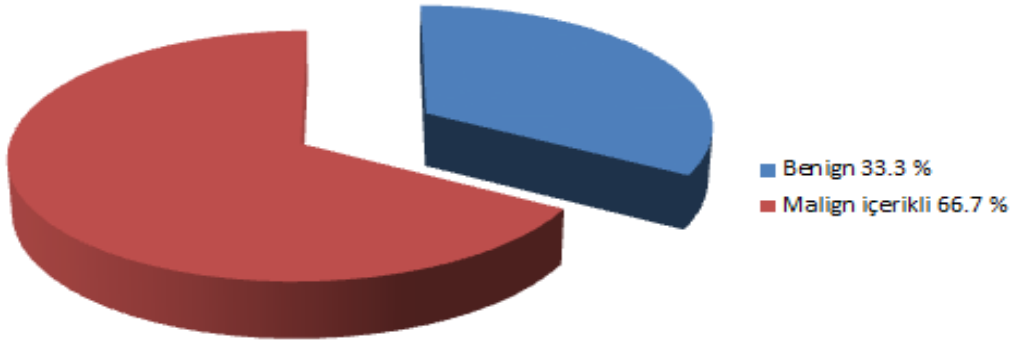
Hipoekojen 49 nodülün 36'sı (%73.4) benign, 13'ü (%26.6) malign içerikli olarak değerlendirildi.

Tablo:10.2 TIRADS 4A'ya giren olgularda; solid nodüller ile malignite ilişkisi**TIRADS 4A'ya giren olgularda solid nodüller ile malignite ilişkisi**

Solid 21 nodülün 20'si (%95.2) benign, 1'i (%4.8) malign içerikli olarak değerlendirildi.

Tablo:10.3 TIRADS 4A'ya giren olgularda; mikrokalsifikasyon ile malignite ilişkisi

TIRADS 4A'ya giren olgularda; mikrokalsifikasyon ile malignite ilişkisi



Mikrokalsifikasyon içerikli 3 nodülün 1'i (%33.3) benign, 2'si (%66.7) malign içerikli olarak değerlendirildi. Uzun aksı cilde dik yerleşimli olan 3 nodülün 2' si benign, 1' i non-diagnostik olarak değerlendirildi. TIRADS 4A'ya giren düzensiz ve lobüle konturlu olgu saptanmadı.

8. TARTIŞMA

Ultrasonografideki (US) gelişmeler ile sonografik olarak saptanan tiroid nodülleri sayısında ve dolayısıyla tiroid kanseri tanılarında artış olmuştur (91,92). Tiroid nodüllerinde, biyopsi endikasyonları ile ilgili sonografik şüpheli bulgular hakkında literatürde bir çok çalışma olmasına rağmen halen yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (4,93,94).

Frates ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre, tiroid nodüllerinde bulunan kaba veya rim kalsifikasyon malignite olasılığını 2 kat artırırken, punktat kalsifikasyon varlığı malignite riskini 3 kat artırmaktadır, ancak makrokalsifikasyonun malignite riskini tek başına artırmadığını göstermişlerdir (95). Sonografik şüpheli bulgu sayısı arttıkça malignite riski artmaktadır. Amerikan Klinik Endokrinologlar Kurulu tarafından bildirilmiştir ki; en az iki malign şüpheli sonografik bulgu, tiroid kanseri riskini büyük ölçüde artırmaktadır (96).

TIRADS terminolojisi ilk olarak Horvath ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. Tiroid nodüllerinin 10 (on) sonografik özelliği kullanılarak sınıflama yapılmıştır (97). Park ve arkadaşlarının çalışmalarından sonra; 12 (oniki) sonografik özellik temel alınarak TIRADS sınıflaması geliştirilmiş ve malignite oranları hesaplanmıştır (98). Kwak ve arkadaşları 2011 yılında BI-RADS'ı temel alarak Horvath ve arkadaşlarının çalışmalarını modifiye etmiş, TIRADS sınıflamasını geliştirmiştir (99). Kwak ve arkadaşları nodüllerin beş sonografik özelliğini temel alarak TIRADS 4 ve 5 sınıflamasını geliştirmiş, TIRADS klasifikasyonunu basitleştirerek daha kullanılabilir hale getirmişlerdir (99).

Tiroid nodülleri sonografik özelliklerine bağlı olarak TIRADS klasifikasyon sistemine göre sınıflandırılmaktadır. Ultrasonografik özelliklerinden ekojenite değerlendirildiğinde; TIRADS klasifikasyon sisteminde ekojenite komşu strap kasları (sternotiroid, sternohyoid, tirohyoid) ile kıyaslanarak değerlendirilir. Kaslar ile eş ekojenitede ise izoekojen, düşük ise hipoekojen, yüksek ise hiperekojen olarak değerlendirilir (99).

TIRADS sınıflaması; Amerikan radyoloji kurulunun geliştirdiği Meme görüntüleme, raporlama ve veri sistemi(BI-RADS) temel alınarak geliştirilmiştir. BI-RADS sınıflaması ile meme görüntüleme raporları, nihai değerlendirmeler ve çıkan meme lezyonlarının

tedavisi standartlaştırılmış; böylece klinisyen ile radyolog arasındaki iletişim sağlanmıştır (100).

Tiroid nodüllerinin saptanmasında, US inceleme yüksek duyarlılığa sahip olmakla birlikte malign-benign ayırımında aynı duyarlılığı göstermez. Malign-benign nodül ayırımı için sonografik pek çok özellik tanımlanmıştır.

Nodüllerde malignite kuşkusu yaratan özellikler;

Hızlı büyüme

Hipoekojenite (%77)

Konturların düzensiz olması (%86)

Mikrokalsifikasyonların varlığı (%68.5)

Uzun aksının cilde dik olması(taller than wide) (%71)

Halonun yokluğu

Halo varlığında kalın / düzensiz olmasıdır (101).

Tanımlanan sonografik özelliklerden nodülün hızlı büyümesi, hipoejojenite, konturların düzensiz olması ve mikrokalsifikasyonların varlığı diğer özelliklere göre daha yüksek duyarlılık ve pozitif öngörü değerlerine sahiptir. Bir nodülde malign kriterlerden ne kadar çoğu bir arada bulunuyor ise o nodülün malign olma olasılığı o denli artar (101). Bu özelliklere karşılık; nodülde yavaş büyüme veya boyutun değişmemesi, hiperekojen iç yapı, konturların düzenli olması, kaba ya da kabuk biçiminde kalsifikasyon, kompresyonla şekil değiştirme, derinliğinin genişliğinden az olması ve ince kalemle çizilmiş gibi hipoejoik halo ile çevrelenmesi de benignite kriterleri olarak kabul edilir (101).

Horvath E. ve ark., 1959 nodülden biyopsi alınarak oluşturulan çalışmada 8 yıllık takiplerin sonucunu değerlendirmiştir. 10 sonografik paterni kullanarak oluşturulan TIRADS kalsifikasyonuna göre sınıflandırılan 1097 nodülün 703' ü benign, 238'i foliküler lezyon, 156'sı malign olarak değerlendirilmiştir (97).

TIRADS'ın sensitivitesini %88, spesifitesini %49, pozitif prediktif değeri %49, negatif prediktif değeri %88 ve doğruluğu %94 olarak saptanmıştır.

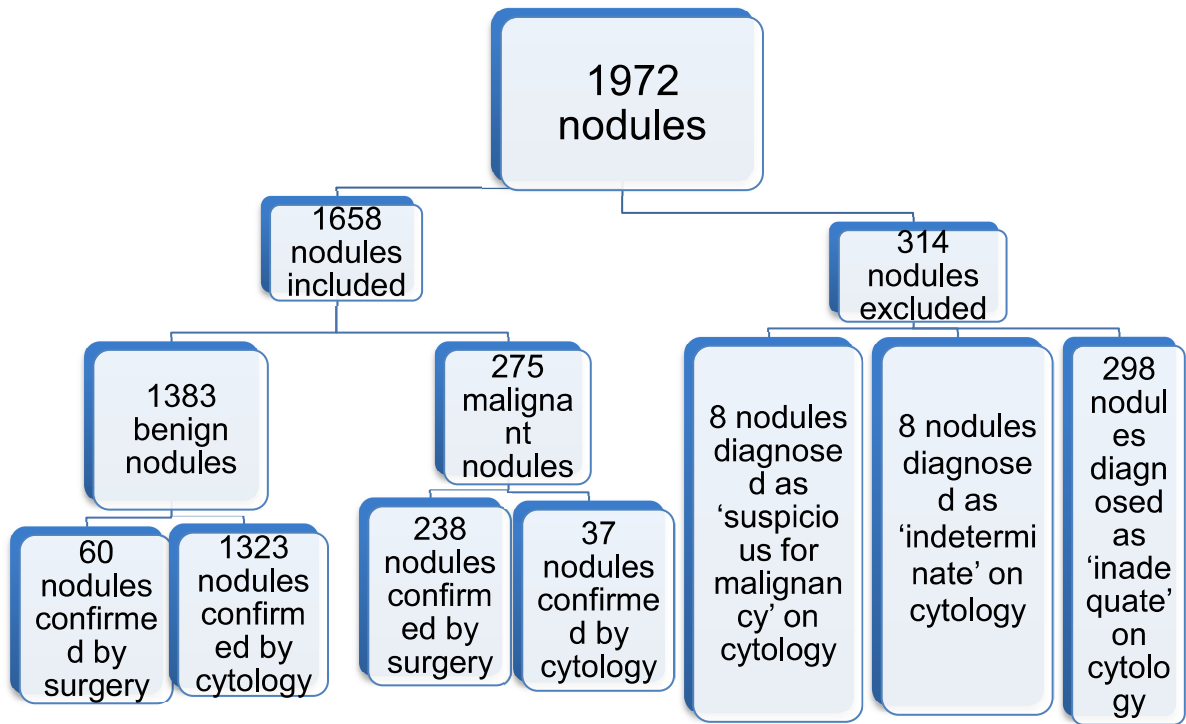
Lienart F ve ark. nın yaptıkları çalışmada; Horvath ve ark. ile aynı oranlar elde etmişlerdir (102).

Bizim çalışmamızda; TIRADS'ın sensitivitesi %90.9, spesifitesi %39, pozitif prediktif değeri %26.5, negatif prediktif değeri %94 ve doğruluğu %93 olarak saptanmıştır.

Russ G. Ve ark, mamografi için yapılan BI-RADS' ı temel alarak oluşturulan TIRADS' a

göre, retrospektif olarak 500 nodülü incelemiş; 341'ini benign, 159'unu malign olarak değerlendirmişlerdir. Beş sonografik özellik kullanılarak yapılan sınıflama ile tiroid kanserlerinin %90 doğruluk oranı ile tespit etmişlerdir. Russ G. ve ark. yayınında sensitivite %95, spesifite %68 olarak saptanmıştır. (103). Bizim çalışmamızda ise doğruluk oranı %93 olarak bulunmuştur.

Kwak ve arkadaşlarının çalışmasına göre 3414 hastaya ait 3674 tiroid nodülünden US rehberliğinde gerçekleştirilen İİAS sonuçlarını değerlendirmiştir. Çalışmada 1638 hastada (1373 kadın, 265 erkek) 1658 tiroid nodülünün (US da ≥ 1 cm den büyük) patolojik tanı ve takipleri çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada 1383 nodül benign, 275 nodül malign olarak değerlendirilmiştir (99). Çalışmanın sonuçları ayrıntılı olarak aşağıda şekil: 5'de belirtilmiştir.



Şekil-5: Kwak ve arkadaşlarının çalışmasındaki olguların patoloji sonuçları

Kwak ve ark. çalışmasında, şüpheli malign sonografik bulgusu olmayan tiroid nodüllerinin İİAS sonuçları değerlendirilmiş ve malignite olasılığı 0.02-0.028 saptanmıştır. Bu değerler sonografik takibin güvenilir olduğunu göstermektedir (99).

Bizim çalışmamızda Tirads 2 olgularda malignite saptanmamıştır. Tirads 3 olgularda ise % 6 oranında malignite saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda; TIRADS-4A olarak sınıflandırılan şüpheli malign tek sonografik bulgular değerlendirildiğinde; hipoekojenite ile malignite ilişkisi % 26.6 bulunmuş olup, bu oran literatürde belirtilen oranlara göre düşüktür. Ayrıca aditif etkiler ile birlikte değerlendirilen olgularda, hipoekojenite ile malignite ilişkisi % 27.9 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda TIRADS-3 olarak değerlendirilen nodüllerde % 6 , TIRADS-4A' da % 20 saptanan malignite oranları TIRADS sınıflamasına göre yüksektir ve dikkat çekicidir.

Çalışmamızdaki diğer parametreler; mikrokalsifikasyon, mikrolobulasyon veya düzensiz konturlu ve uzun aksı cilde dik yerleşimli literatürdeki diğer çalışmalarla kıyaslandığında benzer değerler elde edilmiştir.

Çalışmamızın popülasyonunu Çanakkale il merkezi ve çevre ilçelerden başvuran hastalar oluşturmaktadır. Tek kurum tarafından gerçekleştirildiğinden küçük ve bölgesel bir popülasyonun sonuçlarını yansıtmaktadır.

Çalışmamızdaki 192 hastaya ait 227 nodülün, 58'inin (% 25.5) İİAS patoloji sonucu nondiagnostiktir. Kwak ve ark. yaptıkları çalışmada ise; İİAS patoloji sonuçlarının nondiagnostik saptanma oranı %15.9' dur. Non-diagnostik İİAS patoloji sonuçlarının fazla olması istatistiksel verileri olumsuz yönde etkilemektedir.

Tiroid nodüllerinin tanısında US'nin yaygın kullanımı tiroid nodüllerinin tanısında bir artışa ve buna bağlı olarak tiroid İİAB sayısında da artışa neden olmuştur. Tiroid nodüllerinin sonografik özelliklerine göre İİAB kriterlerinin belirlenmesi; gereksiz benign sitoloji sonuçlarının artışı önlemede faydalıdır. Birçok çalışmada; tiroid nodüllerine ait şüpheli sonografik özellikler görülmesine rağmen; biopsi yapılacak nodülün belirlenmesi aşamasında klinisyenler ile radyolog arasında oluşan iletişim eksikliğini ve karışıklığı azaltmak, yanısıra US raporlarını kolaylaştırmak için daha iyi sınıflamalar gerekmektedir.

9. SONUÇ

Son zamanlarda gelişen sonografik görüntüleme yöntemleri ve saptanan tiroid nodüllerindeki artış beraberinde yapılan İİAS hasta sayısını artırmıştır. Tiroid nodüllerinin toplumda sık saptanması ve büyük çoğunluğunun benign olması nedeniyle sonografik özellikler baz alınarak oluşturulan TIRADS klasifikasyonu, gereksiz İİAS sayısını, maliyet ve iş yükünü azaltmaktadır. Tiroid nodülleri TIRADS ile standardize edilerek riskli nodülleri kolayca değerlendirilmiş, hasta yönetimi ve malign şüpheli nodüllere öncelik sağlanmaktadır. Şüpheli sonografik özellikler kullanılarak oluşturulan TIRADS sınıflaması, tiroid kanser riski açısından henüz genel kabul görmemekle birlikte pratik ve kullanışlı bir yöntemdir.

10. KAYNAKLAR:

1. Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease: evaluation and management. N.Eng.J. Med. 1985;313:428-436
2. Van Herle AJ, Rich P, Ljung Bet al. The thyroid nodüle. Ann.Intern.Medicine 1992;96:221-232
3. Koike E , Noguchi S , Yamashita H , et al . Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy . Arch. Surg. 2001 ; 136 (3): 334-337
4. Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. AJR Am. J. Roentgenol. 2002;178:687–691.
5. Mortensen JD, Woolner LB, Bennet WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J Clin Endocrinol Metab 1955; 15: 1270-1280
6. Tetiker T., Kibar M., Özbek S., ve ark.:Bilinen tiroid hastalığı olmayan kişilerde tiroid nodül sıklığı. ÇÜTF dergisi Sayfa:271-273, Cilt:21 sayı:4, 1996
7. Oertel JE, Klinck GH 1965 Structural changes in thyroid glands of healthy young men. Med Ann D C 34:75-77
8. Harrison BJ, Welbourn RB. History of Thyroid Surgery in Wheeler MH,Lazarus JH: Diseases of Thyroid: Pathophysiology and Management.London, Chapman and Hill, 1994.Chap 1, pp 11-18.
9. Pearse AGE, Polak JM. Cytochemical evidence for the neural crest origin of mammalian ultimobranchial cells. Histochemie 1971; 27: 96. Schwartz Shires Spencer Principles of surgery 7th ed. Mc Graw Hill Publications 1999: 1661-1662.
10. Welbourn RB. The History of Endocrine Surgery, New York, Praeger, 1907. Schwartz Shires Spencer Principles of surgery 7th ed. Mc Graw Hill Publications 1999: 1661-1662.
11. Werner SC. Historical resume. In Braverman LE, Utiger RD: The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 6th edi, Philadelphia, JB Lippincott; 1991: Chap 1, pp 3-6,. Schwartz Shires Spencer Principles of surgery 7th ed. Mc Graw Hill Publications 1999: 1661-1662.
12. Bartley GB, Fatourech V, Kadrmas EF, et al. Long term follow up Of Graves Ophthalmopathy. An incidence cohort. Ophtalmology.1996; 103:958-962. Jeffrey A. Norton, R.Randal Bolinger. Surgery Basic Science and Clinical Evidence New York 2001: 849-850.

13. Razack MS, Lore JM, Lippes HA, Schaefer DP, Rassael H. Total thyroidectomy for Graves disease. *Head Neck*. 1997;19:378-383 .
14. Linos DA, Karakitsos D, Pappademetriu J. Should the primary treatment of hyperthyroidism be surgical ? *Eur J Surg*.1997 163:651-657 .
15. Belfiore A, Garofalo MR. Giuffrida d et al, Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab*.1990; 70:830-835 .
16. Martin HE, Ellis EB: Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann Surg* 92 : 169-181, 1930
17. Lopez-Cardozo P: *Clinical Cytology*. Leiden.Stafleu, 1954.
18. Soderstrom N. Puncture of goiters for aspiration biopsy. *Acta Med Scand* 1952; 144:244
19. Backdahl M, Wallin G, Lowhagen T, Auer G, Granberg PO: Fine-needle biopsy cytology and DNA analysis: their place in the evaluation and treatment of patients with thyroid neoplasms. *Surg Clin North Am* 67:197-211, 1987
20. Gharib H: Management of thyroid nodules: another look. *Thyroid Today* 1:11, 1997
21. Le Douarin N, Le Lievre C. Embryologie experimentale: Demonstration de l'origine neurale des cellules a calcitonine du corps ultimobranchial chez l'embryon de poulet. *Comptes rendus de l'Academie des Sciences*.1970; 270:2857 .
22. Pearse AGE, Cavalheira AF. Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of rodent thyroid C cells. *Nature*. 1967;214:929 .
23. Mansberger AR Jr. Wei JP. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin. North Am*;1993: 73:727.
24. Pearce SHS, Brown EM The genetic basis of endocrine disease. Disorders of calcium ion sensing. *J Clin Endocrinol Metab*.1996 81(6) :2030.
25. Livolsi VA. Developmental biology and anatomy of the thyroid, including the aberrant thyroid. In *Surgical Pathology of the Thyroid*. Philadelphia: W B Saunders; 1990.
26. Lennquist S, Cahlin C, Smeds S The superior laryngeal nerve in thyroid surgery. *Surgery*. 1987;102:999 .
27. Cernea CR, Ferraz AR, Cordeiro AC. Surgical anatomy of the superior laryngeal nerve. In Randolph GW ed. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid glands*. Philadelphia: W.B. Saunders;2003: pp 300.
28. Rojdmarm J Jarhult. High long term recurrence rate after subtotal thyroidectomy for nodular goiter. *Eur J Surg*. 1995;161:725-727 .

29. Henry JF, Denizot A, Bellus JF. Papillary thyroid carcinomas revealed by metastatic cervical lymph nodes. *Endocr Surg.* 1992;9:349 .
30. Kaye TB. Thyroid function tests. Application of newer methods. *Postgrad med.* 1993;94-81: 87-90.
31. Furszyfer J, Kurland LT, Woolner LB, et al. Hashimoto's thyroiditis in Olmstead County Minnesota, 1935–1967. *Mayo Clin. Proc.* 1970;45:586
32. Rodmark J, Jarhult J. High long term recurrence rate after subtotal thyroidectomy for nodular goiter. *Eur J Surg,* 1995;161:725-727.
33. Kelly F C, Snedden, WW. Prevalance of distribution of endemic goiter. *Bull. WHO.* 1958 ;18:5 .
34. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol.* 1955;15:1270.
35. Thompson NW. The thyroid nodule. Surgical management. In: Johnston IDA, Thompson NW, eds. *Endocrine surgery.* London :Butterworth ;1983;pp 14-24
36. Helwig CA. Thyroid gland in Kansas. *Am L Clin Pathol.* 1935; 5:103.
37. Perlmutter M, Slater SL. Which nodular goiter should be removed? A physiological plan for the daignosis and treatment of nodular goiter. *N Engl J Med.* 1956; 255:65 .
38. Horlocker TT, Hay ID, James EM, et al. Prevalance of incidental nodular thyroid disease detected during high resolution parathyroid ultrasonography. In Mederios Neto G, Gaitan E eds. *Frontiers of thyroidology.* vol 2. New York: Plenum Pres;1986: pp 1309-1312.
39. Belfiore A, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. *Am J Med.* 1992;93 :363.
40. Thomas A. Miller .*Modern Surgical Care. Physiologic Foundations and Clinical Applications.* 2nd edition St Louis Missouri: Quality Medical Publishing, Inc.; 1998:1183-1197.
41. Thompson NW, Nisyiama RH, Harness JK. Thyroid Carcinoma. Current contoversies. *Curr Prob Surg.,* 1978; 15:1.
42. Reeve TS. Operations for non medullary cancers of the thyroid gland. In: Kaplan EL eds. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands.* London: Churchill, Livingstone;1983: pp 63-74.
43. Fukunaga FH, Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinoma. *Cancer.* 1975;36:1095.

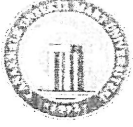
44. Nishiyama RH, Ludwig GK, Thompson NW. The prevalence of small papillary thyroid carcinomas in 100 consecutive necropsies in an American population. In De Groot LJ eds. Radiation associated thyroid carcinoma. New York: Grune and Stratton;1977: pp 122-135.
45. Mc Conahey WM, Hay ID, Woolner LB, et al. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic 1946 through 1970: Initial manifestation, pathologic findings, therapy and outcome. Mayo Clin Proc.1986; 61:978.
46. Veith FJ, Brooks JR, Grisby WP, et al. The nodular thyroid gland and cancer: A practical approach to the problem. N Engl J Med. 1964;270:431.
47. Brooks JR. The solitary thyroid nodule. Am J Surg. 1973;125:477.
48. De Groot LJ. Most solitary thyroid nodules should be removed. In Ingelfinger FJ, Ebert RV, Finland M, Relman AS eds. Controversy in internal medicine.Vol 2. Philadelphia: WB Saunders; 1974: pp 421-427.
49. Greer MA. Thyroid nodules: Surgery is usually not necessary. In Ingelfinger FJ, Ebert RV, Finland M, Relman AS eds. Controversy in Internal Medicine. Vol 2. Philadelphia: WB Saunders; 1974:pp 421-427, 1974.
50. Cusick EL, Krukowski ZH, MacIntosh CA, et al. Risk of neoplasia and malignancy in dominant thyroid swellings. BMJ.1991; 303:20 .
51. Hayles AB, Johnson LM, Beahrs OH, et al. Carcinoma of the thyroid in children. Am J Surg, 1963:106:735.
52. Harness JK, Thompson NW, Nishiyama RH. Childhood thyroid carcinoma. Arch Surg. 1971;102:278.
53. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. Acta endocrinol.1989;121:197.
54. Retetoff S, Harrison J Karanfilski, et al. Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood. N. Engl. J. Med.1975; 292:171.
55. Favus MJ, Schneider AB, Stachura ME, et al. Thyroid cancer occurring as a late consequence of head and neck irradiation. Evaluation of 1056 patients. N.Engl. J. Med. 1976;294:1019.
56. Crile G, Esselstyn CB, Hawk WA. Needle biopsy in the diagnosis of thyroid nodules appearing after radiation. N Engl J Med.1979; 301:997.
57. Williams ED, Doniach I, Bjornason O, et al. Thyroid cancer in an iodine rich area: A histopathological study. Cancer.1977; 39:215.

58. Cuello C, Correa P, Eisenberg H. Geographic pathology of thyroid carcinoma. *Cancer*,1969; 23:230.
59. Grossman R, Tu SH, Duh QY, et al. Familial nonmedullary thyroid cancer. An emerging entity that warrants aggressive treatment. *Arch Surg*.1995; 130:892.
60. Plail RO, Burney HJR, Glazer G, et al. Adenomatous Polyposis, An association with carcinoma of the thyroid. *Br J Surg*.1987; 74:377.
61. Ohta S, Katsura Y, Shimada M, et al. Ataxia telangiectasia with papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Pediatr Hematol Oncol*.1986; 8:255.
62. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*.1993; 328:553. David C.Sabiston, Jr.,H.Kim Lyerly. *Textbook of Surgery*.15th edition. W.B. Saunders Company; 1997: 629-637.
63. Abdel Razzak M, Christie JH. Thyroid carcinoma in an autonomously functioning nodule. *J Nucl Med*.1979; 20:1001.
64. Hoving J, Piers A, Vermey A, et al. Carcinoma in hyperfunctioning thyroid nodule in recurrent hyperthyroidism. *Eur J Nucl Med*.1981; 6:131.
65. Blum M, Rothschild M. Improved non operative diagnosis of the solitary, cold thyroid nodule: Surgical selection based on risk factors and three months of suppression. *JAMA*. 1980; 243:242. Orlo H. Clark, Quan –Yang Duh. *Textbook of Endocrine Surgery Philadelphia* : W.B.Saunders Company;1997 :69-73.
66. Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules: 2 scanning techniques, thyroid suppressive therapy and fine needle aspiration. *Head Neck Surg*.1981;3:297.
67. Turner JW, Spencer RP. Thyroid carcinoma presenting as pertechnetate ‘hot’ nodule, but without I uptake: Case report. *J Nucl Med*. 1976 17:22.
68. Erdoğan M.F, Gürsoy A, A’ dan Z’ ye klinik tiroidoloji 1. Baskı 2012 S:52, S:79
69. Miller JM, Hamburger JJ, Kini S. Diagnosis of thyroid nodules: Use of fine needle and needle biopsy. *JAMA*.1979; 241:481.
70. Miller JH. Needle biopsy of the thyroid: Methods and recommendations. *Thyroid Today*.1982; 5:1.
71. Soderstrom N. Aspiration biopsy puncture of goitres for aspiration biopsy. *Acta Med Scand*. 1952;144:237.
72. Einhorn J, Franzen S. Fine needle biopsy in the biopsies of thyroid disease. *Acta Radiol*.1962;58:321.

73. Löwhagen T, Granberg PO, Lundell G, et al. Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. *Surg.Clin .North. Am.*1979; 59:3.
74. Grant CS, Hay ID, Gough IR, et al. Long term follow up of patient with benign thyroid FNA cytologic diagnosis. *Surgery.*1989; 106:980. *Textbook of Surgery. David C Sabiston. 15.baskı.*
75. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: A 12 year experience with 11.000 biopsies. *Clin Lab Med.*1993; 13:699.
76. Rossi RL, Cady B. Differentiated carcinoma of the Thyroid Gland. In Cady B, Rossi RL Eds. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid glands, 3rd edition. Philadelphia, WB Saunders;1991 pp 139.*
77. Thakker RV, Dynford–Thomas D, Fierro–Renoy JF, De Groot LJ. Etiology of thyroid cancer. In Wheeler MH, Lazarus JH (Eds), *Diseases of the thyroid. Pathophysiology and Management, London, Chapman and Hall Medical.*1994; pp 281.
78. Duffy BJ, Fitzgerald PJ. Cancer of thyroid in children: A report of twenty eight cases. *J Clin Endocrino.*1950; 10:1296.
79. Jossart GH, Clark OH. Well differentiated thyroid cancer. In Wells SA ed. *Current Problems in Surgery. St Louis Mosby–Year Book.*1994: pp 933, 1994.
80. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, Mc Conahey WM. Ipsilateral Lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery.*1987; 102 :1088.
81. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 1988: 104: 947.
82. Thompson N, Backdahl M, et al. Clinical features and management of thyroid cancer. In Wheeler MH, Lazarus JH eds. *Diseases of the thyroid: Pathophysiology and management. London. Chapman and Hall Medical.*1994: pp 367.
83. Mazzaferri EL. Undifferentiated thyroid carcinoma and unusual thyroid malignancies. In Mazzaferri EL, Saman NA eds. *Endocrine tumors. Boston: Blackwell Scientific;1993;*, pp 378.
84. Wells SA, Chi DD, Toshima K, et al. Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Ann. Surg.* 1994;220:237-250.
85. Moley JF. Medullary thyroid cancer. *Surg Clin North Am.*1995: 75 :405-420.

86. Kalinowski F, Buhr HJ, Meybier H, Eberhardt M, Herfarth C. Medullary carcinoma of the thyroid – therapeutic strategy derived from fifteen years of experience. *Surgery (St Louis)*. 1993 ;114:491-496.
87. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T. Medullary thyroid cancer; analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid*. 1996 : 6:305-310.
88. Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. *Cancer (Phila)*.1996; 77 :1556-1565.
89. Hoie J, Jorgensen OG, Steinwig AE, Langmark F. Medullary thyroid cancer in Norway. *Acta Chir Scand.*,1988;154 :339 -343.
90. Tan RK, Robert K, Finley I, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24 year experience. *Head Neck*. 1995; 17:41-48, 1995. .
91. Davies L , Welch HG . Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002 . *JAMA* 2006 ; 295 (18): 2164 – 2167 .
92. Kent WD , Hall SF , Isotalo PA , Houlden RL ,George RL , Groome PA . Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease . *CMAJ* 2007 ;177 (11): 1357 – 1361 .
93. Papini E , Guglielmi R , Bianchini A , et al . Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features . *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 (5): 1941 – 1946 .
94. Cappelli C , Castellano M , Pirola I , et al .The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules . *QJM* 2007 ; 100 (1): 29 – 35 .
95. Frates MC , Benson CB , Doubilet PM , et al .Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography . *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 (9): 3411 – 3417 .
96. Gharib H , Papini E , Paschke R , et al . American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations . *Endocr Pract* 2010 ; 16 (3): 468 – 475 .
97. Horvath E , Majlis S , Rossi R , et al . An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management . *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2009 ; (5): 1748 – 1751

98. Park JY , Lee HJ , Jang HW , et al . A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009 ; 19 (10): 1257 – 1264 .
99. Kwak JY, Han KH, Yoon JH et-al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011;260 (3): 892-9. doi:10.1148/radiol.11110206
100. American College of Radiology . Breast imaging reporting and data system, breast imaging atlas. 4th ed. Reston,Va : American College of Radiology, 2003
101. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, Kim DW, Kim EK, Kim JY, et al. Ultrasonography and ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol*. 2011;12:1–14.
102. Lienart F, Charret F, Daper C, Dekeyser C, Ducobu J, Malengreau A, Van Coevorden A. *Rev. Med. Brux*. 2011 Sep-Oct;32(5):445-52. Review.French.
103. Russ G, Bigorgne C, Royer B, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M. *J Radiol*.2011 Jul-Aug;92(7-8):701-13.doi: 10:1016/j.jradio.2011.03.022. Epub 2011 Jul 13. French.



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

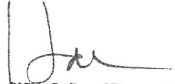
Sayı : KLI.ARŞ.ETİK.KURUL.BŞK./050.99-181
Konu : Başvuru İncelemesi

30/05/2013

Sayın Arş. Gör. Dr. Erdal AYVAZ

Yürütücülüğünü yapmış olduğunuz “Tiroid Nodüllerinin Malign/Benign Ayırımında Ultrasonografi Klasifikasyon Sisteminin (TIRADS) Etkinliğinin Değerlendirilmesi” başlıklı EK-2013-115 nolu projeniz ile ilgili olarak Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun almış olduğu 29/05/2013 tarih ve 12-11 nolu kararı aşağıdadır.

Bilgilerinize rica ederim.


Prof. Dr. Hakkı Engin AKSULU
Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Karar Tarihi : 29.05.2013 15:00

Karar No : 2013-12

Karar-11) EK-2013-115 no’lu araştırma ile ilgili olarak, proje yürütücüsü Arş. Gör. Dr. Erdal AYVAZ’ın sunumunun dinlenmesinin ve raportörün hazırladığı değerlendirilmenin okunması sonrasında yapılan oylamada “ETİK KURUL ONAYINI ALIR.” kararı verilmiştir.