



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ- CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

PATOLOJİ ANA BİLİM DALI

Başkan: Prof. Dr. Büge ÖZ

**MEME KARSİNOMLU HASTALARDA SAPTANAN TİROİT  
NODÜLLERİNİN SİTOMORFOLOJİK ANALİZİ VE  
ADJUVAN TEDAVİ AJANLARININ SİTOLOJİK ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Kerem ÖZCAN

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Şebnem BATUR

İstanbul – 2019

## ÖNSÖZ

*Asistanlık eğitimim süresince bilgi birikimleri ve değerli tecrübeleriyle yolumu aydınlatan, emek ve tavsiyeleri ile her an desteğini hissettiğim, başta Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Büge ÖZ olmak üzere tüm Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine;*

*Tez çalışmamın her aşamasında ve bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, kıymetli zamanını ayırıp büyük bir sabır ve özveriyle elinden gelenin fazlasını sunan, sadece tez sürecinde değil, her zaman yanına çekinmeden gidebildiğim, danışabildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini esirgemeyen, bundan sonraki meslek hayatımda da bana kazandırdıklarından çok büyük fayda göreceğimi düşündüğüm, tezin son halini almasında büyük emeği olan Hocam Prof. Dr. Nesrin Uygun'a;*

*Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman desteğini hissettiğim, kendime örnek aldığım, tezin her aşamasında değerli yardımlarını esirgemeyen, her sorun yaşadığımda bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim ve birlikte çalışabildiğim için kendimi şanslı hissettiğim, mesleki anlamda şimdiki zamanımın ve geleceğimin şekillenmesinde çok büyük katkıları olan, teşekkürlerin az kalacağı tez danışmanım Şebnem Ablama;*

*Eş kıdem olmaktan büyük mutluluk duyduğum, birlikte geçirdiğimiz 4 yıl boyunca güçlükleri birlikte aştığımız, varlıklarıyla dahi bana güç veren Cansu Yol ve Cansu Türker'e;*

*Uzmanlık eğitimim boyunca, kısa veya uzun süreli beraber çalışma olanağı bulduğum, tecrübe ve tavsiyelerinden istifade ettiğim tüm uzman doktor ve asistan arkadaşlarıma;*

*Her zorda kaldığımızda bıkmadan, usanmadan, her zaman güler yüzle yardımımıza koşan bölüm sekreterlerimiz İlker ve Can'a;*

*Yaşamımın her anında yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan Özcan ailesine ve tanıtmaktan büyük mutluluk duyduğum, ailemden ayırmadığım Göktürk ailesine;*

*Destekleri ile zorluklara göğüs gerdiğim, birlikte geçirdiğim her andan keyif aldığım, tanıdığım ilk günden beri mutluluğuyla mutlu olduğum, en büyük desteğim, sevincim, dostum olan hayat arkadaşım Gamze'ye;*

*sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.*

*Dr. Kerem Özcan*

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
TABLO, RESİM VE GRAFİK LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. TİROİT BEZİ.....	7
2.1.1. EMBRİYOLOJİ; ANATOMİ, HİSTOLOJİ VE FİZYOLOJİ.....	7
2.1.2. TİROİT HORMONLARININ SENTEZİ VE SALGISI.....	8
2.1.3. TİROİT HORMONLARININ SALGISININ DÜZENLENMESİ VE ETKİLERİ.....	9
2.1.4. TİROİT BEZİ HASTALIKLARI.....	10
2.1.4.1. TİROİT BEZİNİN NON-NEOPLASTİK HASTALIKLARI.....	10
2.1.4.2. TİROİT BEZİNİN HİPERPLASTİK VE NEOPLASTİK HASTALIKLARI.....	11
2.1.5. TİROİT NODÜLLERİNE YAKLAŞIM.....	13
2.1.5.1. TİROİT NODÜLLERİNİN KLİNİK, BİYOKİMYASAL VE RADYOLOJİK ANALİZİ.....	13
2.1.5.2. TİROİT NODÜLÜNDE İNCE İĞNE ASPİRASYON ENDİKASYONLARI.....	15
2.1.6. TİROİT NODÜLLERİNİN SİTOPATOLOJİK ANALİZİ.....	16
2.1.6.1. TARİHÇE.....	16
2.1.6.2. TİROİT SİTOPATOLOJİSİ RAPORLAMASINDA BETHESDA SİSTEMİ.....	17
2.1.6.3. TİROİT SİTOPATOLOJİSİ RAPORLAMASINDA BETHESDA SİSTEMİ TANI KATEGORİLERİ.....	20
2.1.6.3.1. TANI İÇİN YETERSİZ VEYA ELVERİŞSİZ.....	20
2.1.6.3.2. BENİGN.....	20

2.1.6.3.3. ÖNEMİ BELİRSİZ ATİPİ VEYA ÖNEMİ BELİRSİZ FOLİKÜLER LEZYON.....	20
2.1.6.3.4. FOLİKÜLER NEOPLAZİ VEYA FOLİKÜLER NEOPLAZİ ŞÜPHESİ .....	22
2.1.6.3.5. MALİGNİTE ŞÜPHESİ .....	23
2.1.6.3.6. MALİGN.....	24
2.2. MEME KARSİNOMU.....	25
2.2.1. GENEL BİLGİLER.....	25
2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	25
2.2.3. ETYOLOJİ.....	26
2.2.4. MEME KANSERİ SINIFLANDIRMALARI.....	26
2.2.4.1. HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA.....	26
2.2.4.2. DERECEYE GÖRE SINIFLAMA .....	27
2.2.4.3. TNM EVRESİNE GÖRE SINIFLAMA .....	29
2.2.4.4. MOLEKÜLER VE İMMÜNHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERE GÖRE SINIFLAMA .....	30
2.2.5. MEME KANSERİNDE TEDAVİ .....	32
2.2.5.1. CERRAHİ .....	32
2.2.5.2. RADYOTERAPİ.....	33
2.2.5.3. KEMOTERAPİ .....	33
2.2.5.4. HORMONOTERAPİ .....	33
2.2.5.5. HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ.....	34
2.2.6. MEME KANSERİ TANILI HASTADA TAKİP .....	35
2.2.7. MEME KANSERİNE EŞLİK EDEN İKİNCİL PRİMER MALİGNİTELER.....	36
2.3. İMMÜNOSİTOKİMYA .....	37
2.3.1. ÖSTROJEN RESEPTÖRÜ .....	37
2.3.2. P53.....	37
2.3.3. FOSFATAZ VE TENSİN HOMOLOG (PTEN).....	38

3. MATERYAL VE METOT.....	39
3.1. OLGU SEÇİMİ VE ANALİZİ.....	39
3.1.1. OLGU SEÇİMİ .....	39
3.1.2. DEMOGRAFİK, KLİNİK VE PATOLOJİK ÖZELLİKLER .....	39
3.1.3. MİKROSKOBİK DEĞERLENDİRME.....	40
3.1.4. İMMÜNOSİTOKİMYASAL ÇALIŞMA VE DEĞERLENDİRME .....	41
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ .....	42
4. BULGULAR .....	43
4.1. MEME KANSERLERİNE AİT BULGULAR .....	43
4.1.1. KLİNİK BULGULAR .....	43
4.1.2. PATOLOJİK BULGULAR.....	43
4.1.3. TEDAVİ UYGULAMALARI .....	46
4.2. TİROİT NODÜLLERİNE AİT BULGULAR .....	47
4.2.1. KLİNİK BULGULAR .....	47
4.2.2. SONOGRAFİK BULGULAR .....	48
4.2.3. TİROİT NODÜLLERİNE AİT SİTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRMELER VE TSRBS 2017 TANI KATEGORİLERİNİN ANALİZİ .....	51
4.2.3.1. GENEL BİLGİLER.....	51
4.2.3.2. TANI İÇİN YETERSİZ .....	53
4.2.3.3. BENİGN.....	54
4.2.3.4. ÖNEMİ BELİRSİZ ATİPİ .....	56
4.2.3.5. FOLİKÜLER NEOPLAZİ ŞÜPHESİ.....	58
4.2.3.6. MALİGNİTE ŞÜPHESİ .....	59
4.2.3.7. MALİGN.....	59
4.3. İMMÜNOSİTOKİMYASAL BULGULAR .....	60
4.4. İSTATİSTİKSEL BULGULAR .....	61
4.4.1. MEME KANSERLİ HASTALARDA SAPTANAN TİROİT NODÜLLERİNİN KONTROL GRUBUYLA KIYASLANMASI .....	61

4.4.2. MEME KANSERİ HASTALARINDA SAĞKALIM VE SAĞKALIMIN TİROİT NODÜLLERİYLE İLİŞKİSİNİN ANALİZİ.....	64
4.4.3. MEME KANSERİNİN MOLEKÜLER ALT TIPLERİNİN VE BU ALT TIPLERE GÖRE BELİRLENEN ADJUVAN TEDAVİ AJANLARININ TİROİT NODÜLLERİ İLE İLİŞKİLERİNİN ANALİZİ .....	67
5. TARTIŞMA .....	72
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	79
7. RESİMLER.....	81
8. KAYNAKLAR.....	89



# TABLO, RESİM VE GRAFİK LİSTESİ

## TABLolar

Tablo 1. Tiroit Bezinin Neoplastik Hastalıkları .....	12
Tablo 2. TSRBS Tanısal Kategoriler (TSRBS 2017'den uyarlandı) .....	18
Tablo 3. TSRBS kategorilere göre malignite riski ve önerilen klinik yaklaşım (TSRBS 2017'den uyarlandı) .....	19
Tablo 4. Globocan 2018 verilerine göre insanda en sık görülen 5 malignite ve mortalite oranları .....	25
Tablo 5. WHO 2012'ye Göre Meme Karsinomlarının Histolojik Tipleri.....	27
Tablo 6. Modifiye Bloom & Richardson Skorum Sistemi .....	28
Tablo 7. TNM'ye Göre Tümör Evresi.....	30
Tablo 8. Meme Kanserinin Gen Ekspresyon Profili ile Belirlenen Majör Moleküler Subtipleri .....	31
Tablo 9. Moleküler Alt Tiplerin İmmünotipik Özellikleri.....	32
Tablo 10. Nodüllerin Sonografik Özellikleri.....	50
Tablo 11. Tanı İçin Yetersiz Kategorisinde Meme Kanseri İçin Uygulanan Adjuvan / Neoadjuvan Tedavi Modalitelerinin Olgulara Göre Dağılımı .....	53
Tablo 12. Benign Lezyonlarda Saptanan İkincil Değişiklikler .....	55
Tablo 13. Benign Kategorisinde Meme Kanseri İçin Uygulanan Adjuvan / Neoadjuvan Tedavi Modalitelerinin Olgulara Göre Dağılımı.....	56
Tablo 14. Önemi Belirsiz Atipi Kategorisinde Meme Kanseri İçin Uygulanan Tedavi Modalitelerinin Olgulara Göre Dağılımı.....	58
Tablo 15. Malign Kategorisinde Meme Kanseri İçin Uygulanan Tedavi Modalitelerinin Olgulara Göre Dağılımı.....	60
Tablo 16. ÖBA Kategorisinde Herhangi Bir Belirleyici İçin Pozitiflik Gösteren Olgular.....	61
Tablo 17. Nodüllerin TSRBS Kategorilere Göre Dağılımı .....	62
Tablo 18. Kontrol Grubu ve Çalışma Grubu Kıyaslaması; Ki-Kare Analizi .....	63
Tablo 19. Kontrol Grubu ve Çalışma Grubunun 3 Grup Halinde Kıyaslaması; Ki-Kare Analizi .....	63
Tablo 20. Tanısal Olgular Esas Alınarak Benign ile ÖBA ve İlerisi Olarak Değerlendirilen Olguların Kıyaslanması; Ki-Kare Testi .....	64
Tablo 21. Ortalama Genel Sağkalım (ay).....	64

Tablo 22. Meme Kanseri Hastalarında Benign ile ÖBA ve İlerisi Kategorilerinin Sağkalım Analizi (ay).....	66
Tablo 23. Benign ile ÖBA ve İlerisi Kategorisinde Değerlendirilen Olguların Sağkalım Yönünden İki Grup Halinde Kıyaslaması; Mantel-Cox Testi.....	66
Tablo 24. Meme Kanserinin Moleküler Alt Tipi ile Tiroit Nodülünün Sitopatolojik Tanısının Kıyaslanması; Ki-Kare Testi.....	67
Tablo 25. HER2+ Grup ile HER2 Pozitifliği Sebebiyle Luminal B Kabul Edilen Olguların Kıyaslanması; Ki-Kare Testi.....	68
Tablo 26. Luminal Grup ile HER2+ Gruptaki Nodüllerin Kıyaslanması; Ki-Kare Testi .....	68
Tablo 27. Kontrol Grubu ile Luminal Grupta Yer Alan Olguların Sitopatolojik Tanılar Açısından Karşılaştırılması; Ki-Kare Testi .....	68
Tablo 28. Kontrol Grubu ile HER2+ Grubun Kıyaslanması; Ki-Kare Testi.....	69
Tablo 29. Kontrol Grubu ile Üçlü Negatif Grubun Kıyaslanması; Fisher Exact Test .	69
Tablo 30. Tanısal Kategorilerde Yer Alan Nodüllerin Maruz Kaldığı Tedavi Protokollerinin Analizi.....	70

## RESİMLER

Resim 1. Adenomatoid nodül ile uyumlu sitomorfolojik özelliklere sahip materyalde saptanan yuvarlak-ovoid çekirdekli, ince kromatinli, yoğun sitoplazmalı, sitoplazmik vakuolizasyon içeren, içsileşen formda reaktif atipik epitelyal hücreler ve degeneratif değişiklik bulguları (MGGx400).....	81
Resim 2. Olağan özelliklere sahip tirositlere kıyasla belirgin nükleer irileşme ve düzensiz nükleer kontur özellikleri izlenen, geniş sitoplazmalı kolumnar formda tirositler; reaktif hücrel atipi bulguları (TPx400). .....	81
Resim 3. Foliküler hücreleri kuşatır tarzda görünen artmış ekstrasellüler matriks (perifoliküler hyalinizasyon bulguları) (MGGx400).....	82
Resim 4. Mikrofoliküler tarzda düzenlenmiş, bir kısmı küçük hücre displazisi gösteren onkositik hücrelerle karakteriz foliküler lezyon; onkositik ÖBA (MGGx400). .....	82
Resim 5. Az sayıda, hafif derecede atipi gösteren foliküler hücrenin de izlendiği hiposellüler aspirat; ÖBA, fokal sitolojik atipi (MGGx400). .....	83
Resim 6. Mikrofoliküler düzenlenmeye sahip 3 boyutlu gruplarla karakterize, hafif sitolojik atipi gösteren lezyon; ÖBA, yapısal atipi (MGGx400). .....	83



Resim 7. Belirgin küçük hücre displazisi gösteren, mikrofoliküler tarzda düzenlenmiş onkositik hücrelerle karakterize foliküler lezyon; foliküler neoplazi şüphesi- onkositik hücreli tip (MGGx400).....	84
Resim 8. Papiller tiroit karsinomu; düzensiz kalabalık hücre kümeleriyle karakterize hücreden zengin aspirat (MGGx100).....	84
Resim 9. Stroma içeren papiller yapıları yansıtan, çok kalın düşmüş, kalabalık hücre grupları (MGGx100). ....	85
Resim 10. Papiller tiroit karsinomu; belirgin anizositoz, anizokaryoz gösteren, çekirdek/sitoplazma oranı artmış, nükleer konturları düzensiz tümör hücreleri (MGGx400). 85	
Resim 11. Papiller tiroit karsinomu; intranükleer inklüzyonlar (MGGx400). ....	86
Resim 12. Papiller tiroit karsinomu olarak değerlendirilen; geniş, düzensiz tabakalar halinde, ince, soluk kromatinli, büyük, oval nükleusları olan kompakt sitoplazmalı hücrelerle karakterize tümör (TPx400). ....	86
Resim 13. (A, HE) ÖBA olarak değerlendirilen olguya ait hücre bloğu kesiti (B) ER immün belirleyicisi ile az sayıda foliküler hücrede kuvvetli pozitiflik.....	87
Resim 14. (A, HE) Papiller tiroit karsinomu; hücre bloğu kesiti (B) ER immün belirleyicisi ile orta şiddette- kuvvetli pozitiflik .....	87
Resim 15. (A, HE) Adenomatoid nodüle ait hücre bloğu (B) p53 ile benign foliküler hücrelerde pozitiflik. ....	88
Resim 16. (A, HE) Papiller tiroit karsinomu (B) Malign hücrelerde p53 immün belirleyici ile pozitiflik.....	88

## **GRAFİKLER**

Grafik 1. Meme Kanseri Hastalarının Tanı Yaşına Göre Dağılımı.....	43
Grafik 2. Meme Kanserlerinin Histopatolojik Tanılara Göre Dağılımı .....	44
Grafik 3. Meme Kanseri Hastalarının T Kategorisine Göre Dağılımı .....	45
Grafik 4. Meme Kanseri Hastalarının Moleküler Alt Tiplere Göre Dağılımı .....	46
Grafik 5. Olguların İİA Esnasındaki Yaş Dağılımı .....	47
Grafik 6. Nodüllerin Yerleşim Yerlerine Göre Dağılımı .....	48
Grafik 7. Nodüllerin Natürlerine Göre Dağılımı .....	49
Grafik 8. Nodüllerin Ekojenite Özelliklerine Göre Dağılımı .....	49
Grafik 9. Tiroit Nodüllerinin Çapa Göre Dağılımı.....	51
Grafik 10. Tiroit İİA Materyallerinin Yeterlilik Kriterlerine Göre Dağılımı .....	52

Grafik 11. Nodüllerin TSRBS 2017 Tanı Kategorilerine Göre Dağılımı .....	52
Grafik 12. Benign Kategorideki Nodüllerin Alt Tanı Grubuna Göre Dağılımı .....	54
Grafik 13. Meme Kanseri Hastalarında Genel Sağkalım (ay).....	65
Grafik 14. Meme Kanseri Hastalarında Benign ile ÖBA ve İlerisi Kategorilerinin Sağkalım Analizi (ay).....	66



# ÖZET

## MEME KARSİNOMLU HASTALARDA SAPTANAN TİROİT NODÜLLERİNİN SİTOMORFOLOJİK ANALİZİ VE ADJUVAN TEDAVİ AJANLARININ SİTOLOJİK ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

**Amaç:** Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignitedir. Meme kanserinin etyolojisinde çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Meme kanserinin immünohistokimyasal çalışma ile de belirlenebilen moleküler alt tipi, hasta yaşı, tümör evresi ve derecesi, nodal metastaz varlığı gibi parametreler tedavi seçimini doğrudan etkileyen parametrelerdir. Bu kanserin tedavisinde hormonoterapi, hedefe yönelik tedavi, kemoterapi ve radyoterapi; ilgili parametrelerin analizi sonucunda tek başına veya kombine olarak kullanılabilir. Meme kanserlerinin büyük çoğunluğunun hormon bağımlı olduğu göz önüne alındığında bu rejimlerden en sık kullanılan hormonoterapidir. Meme kanserine ikincil malignitelerin de eşlik edebildiği bilinmektedir.

Genel popülasyonda, tiroit nodüllerine sık rastlanır. Tiroit nodülü olan hastanın klinik yönetiminde ana amaç malignitenin dışlanmasıdır. Demografik, klinik ve sonografik bulgulara göre risk analizi yapılabilir de tiroit nodüllerinin değerlendirilmesinde ince iğne aspirasyonu altın standarttır.

Çalışmamızdaki amaç, meme kanserli hastalardaki tiroit nodüllerinin sitomorfolojik analizini yapmak, lezyonların meme kanseri tipleri ve tedavi modaliteleri ile korelasyonu araştırmak, lezyon spektrumunu kontrol grubuyla karşılaştırmaktır.

**Materyal-Metot:** 2000-2018 yılları arasında bölümümüzde değerlendirilmiş yaklaşık 40500 tiroit İİA materyali ve 7000 meme kanseri tanılı hasta belirlendi. Titizlikle yapılan hasta seçiminden sonra değerlendirmek için elverişli, 148 hastaya ait 195 nodül bulundu. Bulguları kıyaslayabilmek için 663 olgu içeren kontrol grubu oluşturuldu. Sitomorfolojik analiz ve kategorizasyon, belirlenen parametreler çerçevesinde Tiroit Sitopatolojisi Raporlamasında Bethesda Sistemi (TSRBS) 2017'ye göre yapıldı. Sonuçlar çeşitli istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

**Bulgular:** TSRBS 2017'ye göre sınıflanan 195 nodülün 113'ü (%57,9) *benign*, 43'ü (%22,1) *önemi belirsiz atipi*, 7'si (%3,6) *foliküler neoplazi şüphesi*, 6'sı (%3,1) *malignite şüphesi*, 14'ü (%7,2) *malign* olarak kategorize edildi; 12 nodülde (%6,2) materyal *tanı için yetersiz* olarak değerlendirildi. Lezyon spektrumu açısından karşılaştırıldığında çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0,006$ ). Bu farkın çalışma grubunda *benign* kategorideki olgu oranının azalması, ÖBA ve *malign* kategorilerindeki olgu oranının artması ile bağlantılı olduğu belirlendi. Meme kanserlerinin moleküler alt tip

gruplarındaki tiroit lezyonlarının spektrumu belirlendi; gruplar birbirleriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı; sadece luminal tip kanserlerle kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0,006$ ). Benign ve *ÖBA ve ilerisi* şeklinde 2 grupta toplanan tanı almış tiroit lezyonlarının meme kanseri tedavisinde kullanılan ajanlarla korelasyonu analiz edildiğinde sadece kemoterapi alan ve almayan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0,005$ ). Fakat çeşitli faktörler irdelendiğinde istatistiksel anlam, meme kanseri tipine ve tedavi rejimine değil meme kanserinin varlığına atfedildi.

**Sonuç:** Normal popülasyona göre meme kanserli hastalarda saptanan tiroit nodülleri biyolojik açıdan daha riskli olmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroit ince iğne aspirasyonu, tiroit kanseri, meme kanseri, Bethesda



## ABSTRACT

### CYTOMORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF THYROID NODULES IN BREAST CANCER PATIENTS AND ANALYSIS OF ADJUVANT TREATMENT OPTIONS' EFFECTS ON THYROID NODULES

**Objective:** Breast cancer is the most frequent malignancy in women and compasses a wide spectrum of etiological factors. Hormonotherapy, targeted therapy, chemotherapy and radiotherapy are the main treatment options. These regimens are personalized and mostly combined according to demographical, clinical and pathological data. Molecular subtype of breast cancer, which can also be detected immunohistochemically, is the leading factor amongst all parameters to choose treatment options. Most breast cancers being hormone dependent, hormonotherapy is the most commonly used option for breast cancer, Secondary cancers in breast cancer patients have been subject to many research.

Thyroid nodules are a commonly encountered problem clinically and when detected, the main purpose is to exclude malignancy. Although a risk stratification can be made by demographical, clinical and sonographical data; thyroid fine needle aspiration remains as the gold standart for evaluation of thyroid nodules

The aim of this study is to evaluate thyroid nodules cytomorphologically within defined parameters in breast cancer patients and search correlation between molecular subtypes of breast cancer and type of treatment on the diagnostic spectrum compared to normal population.

**Materials and Methods:** Retrospective review of 40500 thyroid FNAs and 7000 surgeries for breast malignancy which were analysed in our department, identified 195 nodules from 148 patients after removal of duplicates. Cytomorphological analysis of thyroid nodules were done accordingly with The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology 2017. Age-matched control groups without secondary malignancies were selected. Results were evaluated using various statistical methods.

**Results:** The categorization of thyroid nodules based on The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology were as follows: 113 (57,9%) *benign*, 43 (22,1%) *atypia of undetermined significance*, 7 (3,6%) *suspicious for a follicular neoplasm*, 6 (3,1%) *suspicious for malignancy*, 14 (7,2%) *malignant*. 12 thyroid nodules (6,2%) were *nondiagnostic*.

Between the control group and study group diagnostic spectrum of thyroid lesions showed significant variation ( $p= 0,006$ ). After secondary statistical analysis; this variation

was associated with lower percentages of benign nodules in the control group vs. higher percentages of AUS and *malignant* categories in the study group.

Correlation between molecular subtypes of breast cancer and thyroid nodule diagnostic categories was statistically examined. The relationship between these 2 parameters were compared within the group and resulted inconclusive. To understand group dynamics, molecular subtypes of breast cancer were analyzed and compared to the control group. Only the diagnostic spectrum in luminal type breast cancer was found to be statistically significant when compared to the control group ( $p= 0,006$ ).

Correlation between thyroid nodule diagnostic categories and type of treatment were examined by excluding the non-diagnostic materials and combining *AUS and beyond* categories. Comparison revealed statistical significance when *benign* and *AUS and beyond* categories were evaluated according to type of treatment ( $p= 0,005$ ). With secondary analysis statistical significance was attributed to presence of breast cancer rather than therapy regimens.

**Conclusions:** When compared to general population, nodules which have a higher risk for malignancy are more common in breast cancer patients.

**Anahtar Kelimeler:** Thyroid fine needle aspiration, thyroid cancer, breast cancer, Bethesda

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignitedir (1). Meme kanserinin etyolojisinde kalıtsal ve genetik faktörler dışında, coğrafi dağılım ve çevresel faktörler de önemli rol oynamaktadır (2).

Meme kanserinin tedavisi, genellikle çoklu tedavi modalitelerinin kombine kullanımını gerektiren kompleks ve hastaya göre özelleştirilmesi gereken bir süreçtir. Tedavi ajanlarının seçiminde hasta yaşı, aksillanın durumu, tümör derecesi ve evresi, cerrahi tedavinin şekli gibi çok sayıda faktör rol oynamaktadır. Tedavide kullanılan rejimler hormonoterapi (HT), hedefe yönelik tedavi (HYT), kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT)'dir (3).

Meme kanserinin; tedavisindeki gelişmelerle beklenen yaşam süresinin artması, çok sayıda risk faktörü ve genetik faktörle ilişkilendirilmesi sebebiyle farklı kanser türleriyle ortak payda taşınması, bu kansere ikincil malignitelerin eşlik edebilmesi sonucunu doğurmuştur (4).

Tiroit nodüllerine popülasyonda sıkça rastlanır. Geniş serilerde tiroit nodüllerine rastlanma sıklığı palpasyonla %4-7 olarak bildirilmiştir (5). Ultrason (US) ile veya otopsi serilerinde bu oran %19-67 aralığında seyretmektedir (6). Hastada nodül saptandığında, klinik ve sonografik inceleme sonuçlarına göre sitolojik inceleme endikasyonu doğmaktadır.

İnce iğne aspirasyonu (İİA), tiroitte tümörleri non-neoplastik lezyonlardan ayırmak için kullanılan sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksek, erişilebilir ve ucuz bir testtir. Tiroit Sitopatolojisi Raporlamasında Bethesda Sistemi (TSRBS) günümüzde nodüllerin raporlaması için kullanılan, laboratuvarlar arasında ortak bir terminoloji oluşturmuş 6 kategorili bir sistemdir (7).

Tiroit İİA'nın yaygın olarak kullanıma girmesiyle, tiroit için uygulanan cerrahi sayısı azalmış; ancak tiroidektomi materyallerinde maligniteye rastlanma oranı belirgin artmıştır (8). Tiroit kanserinin 2019 sonunda kadınlarda görülen en sık 3. malignite olması beklenmektedir (1).

Meme kanseri nedeniyle takipli hastalarda evreleme veya takip amacıyla yapılan radyolojik görüntülemelerde tiroitte nodül saptanabilir. Çeşitli yayınlarda meme kanseri nedeniyle takipli hastalarda, tiroit kanserinin normal popülasyonda beklenenden daha sık olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda 2000-2018 yılları arasında bölümümüzde değerlendirilmiş tiroit İİA materyallerinden meme kanserli hastalara ait olanlar çalışma grubuna alınmıştır. Bunlara ait materyal belirlenen parametreler çerçevesinde tekrar değerlendirilmiş ve TSRBS 2017'ye

göre sınıflanmıştır. Saptanan tiroit lezyon spektrumu kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Tiroit lezyonlarının meme kanseri tipleri ve tedavi modaliteleri ile korelasyonu araştırılmıştır. Her iki organ kanserlerinin patogenezinde rolü olduğu düşünölen östrojen reseptörü (ER) ekspresyonu, p53 aşırı ekspresyonu ve PTEN kaybı açısından tiroit lezyonlarında immünositokimyasal yöntemlerle inceleme yapılmıştır.

Çalışmamızda meme kanseri nedeniyle takipli hastalardaki tiroit nodüllerinin sitopatolojik analizini yapmayı, bunların meme kanserleri ve meme kanseri için kullanılan tedavi ajanlarıyla ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.





## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TİROİT BEZİ

#### 2.1.1. EMBRİYOLOJİ; ANATOMİ, HİSTOLOJİ VE FİZYOLOJİ

Tiroit bezi, farinks tabanında, gestasyonel 3-4. haftada epitelyal bir tomurcuk olarak ortaya çıkar. Daha sonra faringeal barsağın önünden aşağıya doğru göç eder. Bu göç sırasında dil köküne tiroglossal duktus adı verilen dar bir kanalla bağlıdır. Yaklaşık 7. haftada, göçünü tamamladığında, trakeanın önündeki yerini alır ve bu süreç sonunda tiroglossal duktus atrofiye gider. Gestasyonel 10. hafta civarında foliküller gelişmeye ve dolayısıyla fonksiyon görmeye başlar (9,10).

Embriyolojik gelişimini normal tamamlamış tiroit bezi, boyun orta hatta, trakeanın hemen önünde yer alan, "H" şeklinde, kırmızı-kahverengi bir organdır. Sağ ve sol olmak üzere, lateral iki lop ve bu iki lobu birleştiren istmustan oluşur. Bireyler ve hatta aynı bireydeki loplar arasında farklılıklar gözlenebilse de, fizyolojik koşullarda her bir lop 15-25 gram ağırlıkta; 5x3x2 cm boyutlarındadır. İstmus ise ortalama 1,25x1,25 cm ölçülerindedir (11).

Mikroskopik incelemede tiroit dokusu farklı çaplarda, lümeninde kolloid bulunan foliküllerden oluşur. Foliküllerdeki bu çap farklılığı; bireyin yaşı, organın fonksiyonel durumu gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir. Folikülü çevreleyen foliküler hücreler (tirositler) ve bunlar arasında daha az oranda bulunan parafoliküler hücreler (C hücreleri) tiroidin epitelyal komponentini oluşturur. Lümeninde bulunan kolloid, tiroglobülin (Tg) dahil olmak üzere foliküler hücrelerce sekrete edilen protein yapıdaki maddelerden zengindir (9).

Tiroit bezinin fonksiyonel durumu ile ilişkili olan foliküler hücre şekilleri yassıdan kolumnara kadar değişen bir spektrumda yer alabilir. Yassı hücreler dinlenme durumundaki tirositleri temsil ederken küboidal ve kolumnar hücreler metabolik aktif hücrelere karşılık gelir. Fonksiyonlarına göre şekli ve boyutu değişebilen bu hücreler, doku içinde heterojen dağılım gösterirler. Birbirine komşu iki folikülün biri tamamen dinlenme durumundaki yassı hücrelerden, diğeri metabolik aktif küboidal veya kolumnar hücrelerden oluşabilir. Hatta bu değişim aynı folikül içinde dahi gözlenebilir. Küboidal hücrelerin ana görevi kolloid sekresyonudur. Kolumnar hücreler ise kolloidin emilimini ve kolloid içindeki Tg'den hormonların serbestleştirilerek kana verilmesini sağlar. Foliküller birbirinden gevşek bağ doku ile ayrılırlar ve genelde yuvarlak-ovoid formdadırlar. Uzamış foliküller, genellikle, hiperplastik veya neoplastik bir süreci işaret eder (9).

Tiroidin foliküler hücreleri, tiroglobülin, TTF-1, sitokeratin 7 ve 18 immün belirleyicileri ile kuvvetli reaktivite gösterirler. Foliküler hücrelerde immünohistokimyasal olarak östrojen reseptörü (ER) ile değişen oranlarda ekspresyon bildirilmiştir, ancak çalışmalar arasında belirgin farklar mevcuttur (12). Foliküler hücrelerde izlenen ER ekspresyonunun yaş ve cinsiyet ile zayıf korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (9). Non-neoplastik ve neoplastik tiroit lezyonları arasında ekspresyon şiddeti ve yoğunluğu bakımından anlamlı fark bulunmamıştır (12).

Foliküler hücreler arasında dağınık olarak veya küçük gruplar halinde bulunan, kalsitonin üretimi sebebiyle C hücreleri olarak da anılan parafoliküler hücreler glandın epitelial komponentinin çok küçük bir kısmını oluşturur (13). Nöroendokrin özellikte hücrelerdir. Hematoksilin-Eozin (H-E) kesitlerde, foliküler hücrelerden ayrımı zordur. Küçük gruplar halinde, foliküler ünitenin periferinde ve foliküler lümenle ilişkisiz halde, parafoliküler alanda bulduklarında tanınmaları daha kolaydır (9). Ultrastrüktürel incelemeler, esasında, bu hücrelerin intrafoliküler alanda bulduklarını göstermiştir (14).

C hücre hiperplazisi; mikroskopik incelemede, 100'lük büyütme ile en az 3 alanda, 50'nin üzerinde C hücre bulunması ile karakterize lezyonları tanımlamak için kullanılan bir terminolojidir. Fizyolojik olabileceği gibi neoplastik süreçlere de işaret edebilir. Neoplastik C hücre hiperplazisi *RET* onkogeninde mutasyon ile ilişkilendirilmiş MEN2A ve MEN2B gibi sendromlarda görülebilir ve medüller tiroit kanserinin öncüsü kabul edilir. C hücre hiperplazisi sebebiyle kan kalsitonin düzeyleri de yüksektir. C hücreleri immünohistokimyasal olarak kalsitonin, kalsitonin gen ilişkili peptid, düşük moleküler ağırlıklı keratin ve kromogranin A, sinaptofizin, nöron spesifik enolaz gibi pan-nöroendokrin belirleyicilerle pozitif reaksiyon gösterirler (9,15).

Tiroit bezi endokrin bir organ olup ana görevi tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) sentezlemektir. Bu hormonlar anabolik hormonlardır; ancak fazlası katabolik etki de gösterebilir. Tiroit hormonları tirozin ve iyottan oluşur. T3, 3 iyot atomu; T4, 4 iyot atomu içerdiğinden bu şekilde adlandırılmışlardır. Tiroit hormonlarının yaklaşık %93'ü T4, kalanı T3 şeklinde sentezlenir. Dokuda, T4 hormonunun hemen tamamı T3'e dönüştürülerek kullanılır. Tiroit bezi kalsitonin salgılamasından da sorumludur (16).

### **2.1.2. TİROİT HORMONLARININ SENTEZİ VE SALGISI (16)**

T4 ve T3 sentezinin ilk basamağında, sodyum-iyot simportuyla, iyodür kandan folikül içine aktif olarak taşınır. Folikül içine iyodür alımı, tiroit stimulan hormon (TSH) veya bir

diğer adıyla tirotropin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Bu olay iyodür tutulması olarak adlandırılır.

Endoplazmik retikulum ve golgide sentezlenen Tg, 70 birim tirozin amino asidi içerir ve bu moleküldeki tirozin aminoasitleri, tiroit hormonları olan T4 ve T3'ü oluşturmak üzere iyodürle birleşir. Sentez aşamasındaki önemli basamaklardan olan bu olaya Tg sentezi ve sekresyonu adı verilir.

T4 ve T3'ün oluşumunda ilk basamak, iyodür iyonlarının tirozin amino asidi ile birleşmek üzere okside iyoda dönüşümüdür. İyodür iyonlarının okside iyoda dönüşümü tiroit peroksidaz (TPO) enzimiyle sağlanır. İyodür iyonunun oksidasyonu adı verilen bu basamak hormon sentezindeki hız kısıtlayıcı noktadır.

Tg iyodür ile bağlandığında bu olaya tiroglobülinin organikleşmesi adı verilir. Okside iyodun tirozin amino asidine bağlanması, iyodinaz enziminin yardımıyla hızlandırılır. İyodinasyon sonrası tirozin önce monoiyodotirozine ve akabinde diiyodotirozine dönüşür. Bir diiyodotirozin molekülü başka bir diiyodotirozin molekülü ile birleşirse T4, monoiyodotirozinle birleşirse T3 molekülleri oluşur. Artakalan ve yaklaşık 30 birim tirozin amino asidi ile az sayıda T3 molekülü içeren Tg, gerekli hallerde kullanılmak üzere folikülde depolanır; normal koşullarda perifere kayda değer miktarda Tg geçmez. Bunun yerine, sentezi tamamlanmış olan T4 ve T3, Tg'den ayrılarak kana geçer.

### **2.1.3. TİROİT HORMONLARININ SALGISININ DÜZENLENMESİ VE ETKİLERİ**

T4 ve T3'ün salgısı, hipotalamo-hipofizer-tiroit aksıyla düzenlenir. Bir ön hipofiz hormonu olan TSH etkisiyle T4 ve T3 salgısı artar. TSH; depo haldeki Tg'nin proteolizisini arttırarak hormonların kana geçişini, iyodür pompa aktivitesini arttırarak iyodür tutulma hızını, tirozin amino asidinin iyodürle birleşme noktasındaki hızını, hücrelerde hiperplaziye ek olarak metabolik aktif form olan küboidal veya kolumnar forma dönüşmesini hızlandırarak T4 ve T3 düzeylerini arttırır. TSH salgısı ise hipotalamik bir hormon olan tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) ile kontrol edilir (17).

Tiroit hormonlarının reseptörlerine bağlanması, hedef genlerin up-regülasyonuna (arttırarak düzenlemesine) yol açar. Bu durum, çeşitli organ veya organ sistemlerinde çok farklı etkiler oluşturur. Mitokondri sayı ve aktivitesindeki artış yanı sıra hücre zarında aktif transport üzerine de pozitif etki yaparak hücresel metabolik aktiviteyi arttırırlar. Özellikle çocukluk çağında belirgin olmak üzere, büyüme üzerine de etkileri vardır. Karbonhidrat ve yağ metabolizmasının uyarılması, vücut ağırlığında azalma, bazal metabolizma hızında artma,

kalp hızında ve atım gücünde artma, solunum hızında artma, gastrointestinal motilitede artma gibi etkileri de mevcuttur. Ayrıca neonatal dönemde santral sinir sisteminin gelişiminde kritik role sahiptir (15,16).

#### **2.1.4. TİROİT BEZİ HASTALIKLARI**

Tiroit bezinin hastalıkları, temel olarak, non-neoplastik ve neoplastik hastalıklar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar.

##### **2.1.4.1. TİROİT BEZİNİN NON-NEOPLASTİK HASTALIKLARI**

İyodürün folikül içine alımından hormon salgılama aşamasına kadar herhangi bir basamaktaki aksama sonucu tiroidin non-neoplastik hastalıkları ortaya çıkar. Aşırı hormon salınımı sonucu oluşan hipertiroidizm, hormon eksikliğine / yetersizliğine bağlı hipotiroidizm ve bezin inflamasyonu olan tiroidit, tiroidin başlıca non-neoplastik, fonksiyonel hastalıklarını oluşturur.

Hipertiroidizm, genellikle, tiroit bezinin primer hiperfonksiyonu sebebiyle dolaşımdaki serbest T4 ve T3'ün artışıyla ilişkilidir. En sık sebebi Graves hastalığıdır (%50-80). Graves hastalığı otoimmün bir hastalıktır ve tiroit bezinde diffüz büyüme ile karakterizedir. Tiroit stimüle edici immünglobülin (TSİ), TSH reseptörlerine karşı üretilmiş bir otoantikordur. TSİ, TSH reseptörlerine bağlanarak TSH benzeri etkiyle tiroide sürekli stimülasyona yol açar. Primer tiroit bezi kaynaklı diğer sebepler; hiperfonksiyone tiroit nodülleri, hiperfonksiyone multinodüler guatr ve bazı tiroiditlerin erken dönemidir. Tiroiditlerin erken döneminde izlenen hipertiroidiyi kronik dönemde, genellikle, hipotiroidi takip eder (6). Hipertiroidizm için ekzojen ilaç alımı, TSH salgılayan hipofiz adenomu gibi tiroit dışı sebepler de mevcuttur. Tiroiditlerde bezde yıkım sonucu depolanan hormonların aşırı salınımı da hipertiroidizme sebep olabilir (15). Hipertiroidide tiroit fonksiyonunun ve dolayısıyla T4 ve T3 hormonlarının fizyolojik etkilerinin artması kliniğe irritabilite, tremor, kalp hızında ve atım kuvvetinde artma, sıcak intoleransı, kilo kaybı vb. olarak yansır (18).

Hipotalamo-hipofizer-tiroit aksında herhangi bir noktadaki duraksama hipotiroidiye sebep olabilir. Hormon yapımı veya salınımı defektiftir. Hipertiroidiye benzer şekilde primer ve sekonder formları vardır. Tiroit hormonlarının eksikliği/yokluğu; kliniğe soğuk intoleransı, kronik yorgunluk, kronik konstipasyon, kilo alımı vb. semptomlarla yansır (19).

Hipotiroidinin dünya çapında en sık sebebi iyot eksikliğidir. İyot eksikliğinin endemik olmadığı bölgelerde ise en sık sebep Hashimoto tiroiditidir. Subakut granüloamatöz tiroidit,

postpartum tiroidit gibi hastalıklar ve iyatrojenik sebeplerin yanı sıra, çok daha nadir olarak, santral ve konjenital sebepler de mevcuttur (19,20).

Tiroidit; çeşitlilik gösteren, fakat çoğunluğu otoimmün hastalık spektrumunda yer alan, tiroit bezinin inflamasyonu ile karakterize hastalıkları kapsayan genel bir terimdir. En sık görülen formları; Hashimoto tiroiditi (kronik lenfositik tiroidit), De Quervain tiroiditi (granülomatöz tiroidit) ve subakut lenfositik tiroidittir. Tiroit bezinde hasar akut olduğunda depo halindeki hormonlar kana geçer ve hastada hipertiroidi semptomları meydana gelir. Bezdeki hasar kronik ve yavaş seyirli ise hastada hipotiroidi semptomları oluşur (21,22).

Hipertiroidinin ve hipotiroidinin tanısı, genellikle, klinik semptomlara ve biyokimyasal incelemeye dayanır. Hastalığın erken döneminde bile serum düzeyi düşük olabildiğinden TSH ölçümü, primer hipertiroidi tanısı için önemlidir. Serbest T4 ve T3 düzeylerinin ölçümü de önerilmektedir (6). Serum hormon düzeylerinin ölçümü dışında Graves hastalığı için TSH reseptör antikoru (TRab), kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto) için antitiroit peroksidaz (anti-TPO) ve antitiroglobülin (anti-Tg) gibi otoantikörlerin ölçümü de faydalıdır. Radyoaktif iyot uptake (RİU) testinde bezde diffüz tutulum Graves; tek nodül veya multipl nodüllerin varlığı, sırasıyla, hiperfonksiyone tiroit adenomu veya hiperfonksiyone multinodüler guatr lehinedir (23).

#### **2.1.4.2. TİROİT BEZİNİN HİPERPLASTİK VE NEOPLASTİK HASTALIKLARI**

Tiroit bezinin hiperplastik hastalıkları patogenezinin, morfolojik özelliklerine ve klinik bulgularına göre sınıflandırılır. Bu parametrelerin analizine göre tiroidin hiperplastik hastalıkları, dishormonogenetik guatr, Graves hastalığı ve nodüler hiperplazi olmak üzere 3 ana gruba ayrılmıştır (24).

Genelde, hipotiroidi durumlarında artan TSH etkisiyle, kompensatuvar olarak, tiroit bezinde önce diffüz ardından nodüler hiperplazi meydana gelir. Tüm hiperplazilerde olduğu gibi uyarıcı ortadan kalktığında süreç durur. Guatrı olan bir hastada tek bir nodül olabileceği gibi birden çok sayıda nodül de görülebilir (15). Neoplastik süreçlerde ise uyarıcıdan bağımsız olarak kontrolsüz çoğalma mevcuttur.

Tiroide hiperplastik lezyonlar genellikle sitolojik ve yapısal olarak belirgin heterojenite gösteren, çevre tiroit dokusuyla benzer özelliklerde ve kapsülü belli-bellirsiz çok sayıda nodülden oluşan gelişmelerdir. Neoplastik lezyonlar ise tam tersine sitolojik ve yapısal olarak monoton, çevre tiroidden farklı, genellikle kapsülü belirgin tek nodül şeklinde

gelişirler. Tiroidde solid, soliter ve sintigrafik incelemede soğuk nodüller için malignite riski daha yüksektir. Tiroidin neoplastik hastalıklarının dökümü Tablo 1’de verilmiştir (25).

**Tablo 1. Tiroit Bezinin Neoplastik Hastalıkları\***

<b>Adenomlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-Foliküler adenom</li><li>-Hyalinize trabeküler tümör</li><li>-Hürthle (onkositik) hücreli adenom</li></ul>
<b>Malignite potansiyeli belirsiz tümörler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör</li><li>-Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör</li><li>-Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv foliküler tiroit neoplazisi</li></ul>
<b>Karsinomlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-Papiller tiroit karsinomu</li><li>-Foliküler tiroit karsinomu</li><li>-Hürthle (onkositik) hücreli karsinom</li><li>-Az diferansiye tiroit karsinomu</li><li>-Anaplastik tiroit karsinomu</li><li>-Skvamöz hücreli karsinom</li><li>-Medüller tiroit karsinomu</li><li>-Mikst medüller ve foliküler tiroit karsinomu</li><li>-Mukoepidermoid karsinom</li><li>-Eozinofilinin eşlik ettiği sklerozan mukoepidermoid karsinom</li><li>-Müsinöz karsinom</li></ul>
<b>Diğer tümörler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-Ektopik timoma</li><li>-Timus benzeri diferansiyasyon gösteren iğsi epitelyal tümör</li><li>-İntratiroidal timik karsinom</li><li>-Paraganglioma ve mezenkimal / stromal tümörler</li><li>-Hematolenfoid tümörler</li><li>-Germ hücreli tümörler</li><li>-Sekonder tümörler</li></ul>

\*WHO 2017- Endokrin Organ Tümörleri Sınıflaması’ndan Uyarlandı.

Tiroidin en sık neoplazisi foliküler adenomdur. Ne var ki foliküler adenom (FA)-foliküler karsinom (FK) ayrımı klinik, radyolojik ve sitolojik olarak mümkün değildir. Bu ayırım için kapsül invazyonu, vasküler invazyon, ekstratiroidal uzanım, nodal veya sistemik metastaz varlığı gibi parametreler belirlenmiştir (25). Foliküler lezyonlardan adenomatoid nodül, FA ve FK için belirleyici mutasyonlar da henüz tanımlanmamıştır.

Tiroit karsinomlarının büyük çoğunluğunu papiller tiroit kanseri (PTK) oluşturur. PTK aynı zamanda insanın en sık malign endokrin tümörüdür. FK, medüller tiroit kanseri (MTK), anaplastik tiroit kanseri (ATK) tiroidin diğer başlıca maligniteleridir.

PTK gelişiminde genellikle *MAP-kinaz* yolağındaki aktivasyon rol oynar. *BRAF* V600E mutasyonu PTK'lerde en sık görülen mutasyondur. Klasik tipte %60-70, tall-cell varyantta %80, foliküler varyantta ise %10 oranında görüldüğü bildirilmiştir (26). *RET* rearanjmanı için 17'den fazla gen partneri tanımlanmıştır ve bunların tümü esas alındığında klasik tipte papiller tiroit kanserlerinin yaklaşık %7'sinde *RET* gen füzyonu görüldüğü bildirilmiştir (27).

FK'lar için *RAS* ailesi gen mutasyonları; %30-50, *PAX8/PPARG* füzyonu; %50 oranında bildirilmiştir. Ayrıca *PTEN* fonksiyon kaybı ile tümör supresör gen inaktivasyonu da sporadik FK'lerde %10'a varan oranlarda görülebilmektedir. FA'larda ve diğer tiroit malignitelerinde de bu mutasyonların tümünün izlenebildiği dikkate alındığında, bu değişikliklerin hiçbiri FK için tanı koydurucu değildir. Kalıtsal MTK'lerde en sık germline *RET* mutasyonu, sporadik MTK'lerde en sık somatik *RET* mutasyonu ve ATK'lerde en sık *TP53* gen mutasyonu izlenir (26).

Tiroidinde nodül saptanan bir hastaya doğru yaklaşım; klinik, radyolojik ve gerektiğinde patolojik korelasyonla sağlanır. Primer hedef, saptanan nodülde benign / malign ayırımının yapılması ve sonrasında hastaya uygun tedavi verilmesidir.

## **2.1.5. TİROİT NODÜLLERİNE YAKLAŞIM**

### **2.1.5.1. TİROİT NODÜLLERİNİN KLİNİK, BİYOKİMYASAL VE RADYOLOJİK ANALİZİ**

Tiroit nodülleri, hastanın kendisi tarafından boyunda şişlik olarak fark edilebileceği gibi rutin fizik muayene sırasında hekim tarafından da saptanabilir. Bununla birlikte tiroit nodüllerinin büyük bir kısmı asemptomatiktir ve fizik muayene ile fark edilemeyecek boyut veya yerleşimdedir. Palpabl tiroit nodülleri genel popülasyonda %4-7 oranında görülürler (5). Bununla birlikte, özellikle yüksek çözünürlüklü ultrasonografi (US) incelemelerine ve otopsi serilerine dayanan çalışmalarda tiroitte nodül saptanma oranı %19-67 arasında değişmektedir

(28–34). Palpabl ve non-palpabl tiroit nodüllerini biyolojik özellikleri açısından ele alan çalışmalarda, malignite saptanma oranları açısından bu nodüller arasında anlamlı fark bulunmamıştır (35–37).

Tiroit nodülü saptanan hastalarda primer hedef, malignitenin dışlanmasıdır. Geniş kapsamlı çalışmalarda, tiroitte saptanan nodüllerin malign olma olasılığı %5'in altında bulunmuştur (38,39). Klinik olarak malignite kuşkusu uyandıracak bazı özellikler tanımlanmıştır. Bunlar; nodül çapı, hastanın genç (<20) veya ileri yaşta (>65) olması, erkek cinsiyet, radyasyon maruziyeti, hızlı büyüme, çevre dokulara fikse nodül, nodülün soliter olması gibi parametrelerdir. Bunlar açısından hastanın anamnezi ve klinik öyküsü önemlidir. Bu klinik özellikler baz alındığında dahi malignite için sensitivite ve spesifisite oldukça düşüktür.

Tiroit nodülü saptanan hastada ilk basamak laboratuvar incelemesi, serum TSH düzeyinin ölçümüdür. Biyokimyasal olarak TSH'nin düşük bulunması durumunda nodülün sintigrafik özelliklerinin analizi yapılır. Sintigrafik olarak hiperfonksiyone nodüller, düşük TSH ile korelasyonu sağlandığında hipertiroidiye işaret eder. Hiperfonksiyone nodüllerde malignite potansiyeli son derece düşüktür; genellikle, klinik takip yeterli olur. TSH değerlerinden bağımsız olarak, sintigrafide soğuk ve boyutu 1 cm'den büyük nodüller ince iğne aspirasyonu (İİA) adaydır. TSH değerleri yüksek veya normal bulunduğu İİA kararı, US inceleme özelliklerine göre verilir. Rutin testler arasında önerilmese de, ailede medüller karsinom öyküsü veya hastada MEN2 gibi sendromların varlığında kalsitonin ölçümü de tiroidin medüller karsinomu için anlamlıdır (6).

Sonografik inceleme, tiroit nodüllerinin analizi için oldukça ucuz ve değerli bir yöntemdir. US'nin, tiroit nodüllerinin benign veya malign natürünü göstermedeki sensitivitesi çok sayıda çalışma ile incelenmiştir (37,40–45). Bu çalışmalarda, tiroit kanseri riskinde artışla ilişkili bulunan başlıca parametreler şunlardır: Mikrokalsifikasyon varlığı, hipoekojenite, düzensiz sınır özelliği, halo olmaması, solid nodül ve intranodüler kanlanma artışı. Bunlar maligniteye işaret edebilecek özellikler olarak değerlendirilse de, bu parametrelerin hiçbirinde sensitivite, spesifisite, pozitif veya negatif prediktif değer gibi istatistiksel sonuçlar güvenilir bulunmamıştır. Nodülün solid karakterde olması, yüksek sensitiviteye (%69-75), fakat oldukça düşük pozitif prediktif değere sahiptir (%15,6-27). Diğer yandan, bu parametreler içerisinde en yüksek pozitif prediktif değere (%41,8-94,2) sahip olan mikrokalsifikasyon varlığının sensitivitesi oldukça düşüktür (%26,1-59,1). Görüldüğü gibi, istatistiksel sonuçlar, çalışmalar arasında da belirgin farklılık göstermektedirler.



Sonografik özelliklerin kombine edilerek kullanılmasıyla pozitif prediktif değer bir noktaya kadar yükselse de, tiroit nodüllerinin klinik yönetimi açısından İİA ve sitopatolojik değerlendirme altın standarttır.

### **2.1.5.2. TİROİT NODÜLÜNDE İNCE İĞNE ASPİRASYON ENDİKASYONLARI**

Tiroit nodüllerinin değerlendirmesinde altın standart olsa da, İİA, her nodül için gerekli değildir. İİA kararı verilmeden önce, bahsedildiği üzere, uygun ve derin ayrıntılı anamnez, biyokimyasal ve radyolojik değerlendirme ve bu verilerin dikkatle analizi gerekir. *American Thyroid Association* (ATA), tiroit nodüllerine yaklaşım konusunda, ilki 2006'da olmak üzere, multidisipliner toplantılar gerçekleştirmiş ve öneriler sunmuştur. Uluslararası düzeyde, tiroit nodülü olan hastaların daha standardize bir şekilde değerlendirilmesi bu önerilerin kliniğe ve hasta yönetimine yansıtılması ile sağlanmıştır.

Non-palpabl tiroit nodülleri, genellikle, karotis doppler US gibi tiroitle ilgisi olmayan başka nedenlerle yapılan görüntülemelerde tesadüfen ortaya çıkar. Bu nodüllere insidentaloma denir. Geniş serilerle yapılan çalışmalarda, insidentalomalarla palpabl tiroit nodülleri arasında malignite saptanma oranı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (46). ATA kılavuzlarına göre, insidentalomaların İİA için yönlendirilmesinde, palpabl nodüllerde olduğu gibi, nodül çapının 10 mm ve üzeri olması baz alınmıştır. 10 mm'nin altındaki nodüllerde nadiren maligniteye rastlandığı, malign olması durumunda dahi bu değer altındaki mikrokarsinomların geç tanı almasının hasta için ek bir morbidite veya mortaliteye sebep olmadığı, dolayısıyla bunlara İİA yapılmasının klinik anlamı olmadığı gösterilmiştir. Bu kriteri karşılamasa da radyasyon maruziyeti, servikal lenfadenopatinin eşlik etmesi gibi klinik olarak uyarıcı durumların varlığında, özellikle 5 mm'den büyükler olmak üzere, 10 mm'nin altındaki nodüllere de İİA önerilmiştir. Yapılan kohort analizlere göre nodül çapı, tiroit nodüllerinde maligniteyi öngörmek için yeterli bir kriter değildir. Nodül çapı ile ilgili çeşitli yayınlarda, ATA kılavuzundan farklı yorumlar ve öneriler mevcuttur. 12 aydan kısa sürede nodülün solid komponentinde 2 mm'den fazla olmak üzere en az iki boyutunda %20 büyüme veya hacminde %50 artma da malignite açısından önemli bir bulgudur (47).

Palpabl tiroit nodülü olan, tiroit nodülünden şüphelenilen veya başka bir sebeple yapılan bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), fluorodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografi (FDG-PET) gibi görüntüleme yöntemlerinde çapı 10 mm'nin üstünde nodül saptanan her hastada, laboratuvar testleri ve testle korelasyonuna göre sintigrafik incelemeyi de gerektirir.

Sonografik olarak değerlendirilmesi gereken özellikler; tiroit bezinin boyutu ve parankimi, nodül/nodüllerin boyutu, sayısı, kompozisyonu, ekojenitesi, kalsifikasyon içerip içermediği, sınır özellikleri ve kanlanma özellikleridir (40). Sonografik özellikler esas alındığında, nodülün solid olması veya solid komponent içermesi, hipoekojenitesi, mikrokalsifikasyon içermesi, düzensiz sınır ve anarşik kanlanma özelliği göstermesi maligniteye işaret edebilecek özelliklerdir. Bu parametrelerin bir arada değerlendirilmesiyle yapılan risk analizine göre, özellikle US rehberliğinde olmak üzere, İİA önerilmektedir (48,49).

Tiroit dışı malignite sebebiyle takipli hastalarda metastaz taraması için kullanılan FDG-PET'te tiroide tutulum saptanabilmektedir. Bu tutulumun fokal olması daha alarm verici bir bulguyken diffüz tutulum, genelde, tiroidit ile ilişkilendirilmiştir (50). Bu nodüllere yaklaşım, ATA kılavuzlarına göre, eşlik eden hastalığı olmayan hastalardakine benzerdir. FDG-PET incelemeyi sonografik inceleme ve bunun sonucuna göre İİA takip etmektedir. Sonografik olarak tamamen benign özellikler taşımayan, çapı 10 mm'nin üzerindeki tüm nodüllere İİA önerilmektedir (6). FDG-PET tutulumu olan nodüllerde malignite oranı geniş kapsamlı çalışmalarda %35 civarında bulunmuştur (50). ATA kılavuzlarına rağmen, başka bir malignite sebebiyle takip edilen hastalarda tiroitte nodül saptanması klinisyen açısından oldukça zorlayıcı bir durumdur ve İİA'dan kaçınmak pratikte pek mümkün değildir.

Meme kanseri tanılı hastalarda takip esnasındaki rutin görüntülemelerde tiroide nodül saptanabilir. Meme ve tiroit kanserinin birbirini çift yönlü olarak etkilediği ve bu kanserlerden birinin varlığında, diğerinin normal popülasyona göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (51). Meme kanseri tanılı hastaların görüntülemelerinde saptanan tiroit nodüllerinin yönetiminde genellikle İİA'ya başvurulmaktadır.

## **2.1.6. TİROİT NODÜLLERİNİN SİTOPATOLOJİK ANALİZİ**

### **2.1.6.1. TARİHÇE**

İİA, ilk kez guatrın farklı tiplerini tanımlamak için 10. yüzyılın ikinci yarısında Abu al Qasim tarafından tanımlanmıştır (52,53). Tiroit nodüllerinin değerlendirilmesinde klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların tamamı korele edildiğinde dahi %90'lara varan oranlarda yanlış pozitiflik ve bu sebeple gereksiz cerrahiler bildirilmiştir. 1930'ların başında tiroit iğne biyopsisi Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmıştır; ancak kullanılan teknik ve kalın iğne kullanımına bağlı komplikasyonlar sebebiyle kabul görmemiştir. 1952 yılında İsveç'te farklı teknik ve ince iğne kullanımını öneren yeni yöntem, İskandinav ülkeleri ve Kuzey Avrupa'da yaygın kabul görmüştür. Söderström'ün geliştirdiği bu teknikle yapılan çalışmalar neticesinde tiroit İİA, 1970'lerin sonunda, tüm dünyada kabul gören bir yöntem haline gelmiştir. Tiroit

İİA'nın kullanımıyla tiroit cerrahisi sıklığında %35-75 arasında değişen oranlarda düşüş saptanırken, cerrahi sonrası malignite görülme oranı 2-3 kat artmıştır (8).

1970'lerin sonunda rutine giren tiroit İİA'nın değerlendirilmesinde, raporlama ve rapor formatı önemli bir problem olmuştur. Merkezler arasında standardize edilmiş bir rapor formatının olmaması ve farklı terminolojilerin kullanılması klinikopatolojik korelasyonda aksamalara sebep olmuştur (54,55).

Wang'ın 2006 yılında 87 adet yayının analizini yaptığı bir derlemede, tiroit İİA'nın kullanılmasıyla birlikte çok sayıda farklı raporlama formatının ortaya çıktığı görülmektedir. Derlemede yer alan çalışmalarda, yeterli veya tanısal hücrenin elde edilemediği İİA materyalleri dışlandığında, 3 çalışmada iki, 41 çalışmada üç, 17 çalışmada dört, 8 çalışmada beş, 10 çalışmada altı veya daha fazla kategoriden oluşan raporlama formatlarının kullanıldığı görüldü. İki kategoriden oluşan formatlarda dahi bir standart mevcut değildi. İkili format için bazı merkezlerde, "benign" ve "malign" kalıpları kullanılırken, başka merkezlerde "cerrahi endikasyonu yok" ve "cerrahi endike" kalıpları kullanılmaktaydı. Daha fazla kategori içeren formatların kullanıldığı merkezlerde tiroit İİA'nın sensitivitesi, spesifisitesi, pozitif ve negatif prediktif değerleri daha düşüktü (56).

Klinisyene sitopatolojik inceleme sonucunun kısa, öz ve açık bir şekilde iletebilmesi, optimal klinikopatolojik korelasyonun sağlanabilmesi ve hekimler arasında ortak bir dil oluşturulması amacıyla; patolog, endokrinolog, cerrah ve radyologlardan oluşan 154 kişilik bir ekip, 2007 yılında, Bethesda'da (Amerika Birleşik Devletleri, Maryland eyaleti) toplandı (57). Bu toplantıda tiroit İİA endikasyonları ve teknikleri, tanı kategorileri, ek çalışmaların önemi ve hangi durumlarda kullanılması gerektiği ile birlikte tanı kategorisine göre tedavi opsiyonları da değerlendirildi (58). Bu toplantının sonunda tiroit sitopatolojisi raporlamasında Bethesda sistemi ortaya çıkmıştır.

#### **2.1.6.2. TİROİT SİTOPATOLOJİSİ RAPORLAMASINDA BETHESDA SİSTEMİ (59)**

TSRBS, ilk kez 2009'da yayımlanmış ve 2017 yılında ikinci baskısını yapmıştır. Bu sistemin amacı tanı kategorizasyonu ile uygun klinikopatolojik korelasyonun sağlanmasıdır. TSRBS'ye göre; tanı için yetersiz veya elverişsiz, benign, önemi belirsiz atipi (ÖBA) veya önemi belirsiz foliküler lezyon (ÖBFL), foliküler neoplazi (FN) veya foliküler neoplazi şüphesi (FNŞ), malignite şüphesi (MŞ) ve malign olmak üzere altı ana tanısal kategori vardır (Tablo 2). Bethesda öncesi tiroit İİA'da ana problemi oluşturan, natürü sitopatolojik incelemeyle kestirilemeyen, gri zon olarak da değerlendirilebilecek lezyonlar için TSRBS ile

ÖBA/ÖBFL, FN/FNŞ ve MŞ kategorileri getirilmiştir. İki farklı adlandırma önerisi olan gruplarda, her laboratuvarın kendi terminolojisine karar vermesi ve bunlardan sadece birini kullanması gerektiği vurgulanmıştır.

2017 yılındaki güncelleme ile 2009 yılındaki altı ana tanısal grup ve klinik yönetime dair öneriler korunmuş, ancak tanıya göre malignite riski güncellenmiştir (Tablo 3). Malignite riskinin güncellenmesinde 2009 TSRBS sonrası yapılan çalışmalar yanı sıra, Dünya Sağlık Örgütü (WHO- World Health Organization) Endokrin Organ Tümörleri kitabının 2017 baskısında tiroit neoplazileri arasına eklenen “papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv foliküler tiroit neoplazmi (NIFTP)” de etkili olmuştur.

**Tablo 2. TSRBS Tanısal Kategoriler (TSRBS 2017’den uyarlandı)**

I. Tanı için yetersiz veya elverişsiz*
Tanısal olmayan kist içeriği ile uyumlu bulgular Tanı için yeterli olmayan az sayıda foliküler hücre Değerlendirmeyi engelleyen pıhtılaşma/kuruma/fiksasyon artefaktı mevcut
II. Benign
Benign nodül ile uyumlu bulgular (adenomatoid nodül, kolloidal nodül, vb.) Kronik lenfositik tiroidit ile uyumlu bulgular Granülomatöz (subakut) tiroidit ile uyumlu bulgular Diğer
III. Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon*
IV. Foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi şüphesi*
Onkositik (Hürthle hücreli) tip ise belirtilecek
V. Malignite şüphesi
Papiller tiroit karsinomu şüphesi Medüller tiroit karsinomu şüphesi Metastatik karsinom şüphesi Lenfoma şüphesi Diğer
VI. Malign
Papiller tiroit karsinomu Az diferansiye karsinom Medüller tiroit karsinomu İndiferansiye (anaplastik) karsinom Skvamöz hücreli karsinom Mikst özellikte karsinom (özellikler belirtilecek) Metastatik karsinom Non-Hodgkin lenfoma Diğer

\*Bu kategorilerdeki terimler eş anlamlıdır ve her laboratuvar sadece birini kullanmalıdır.

**Tablo 3. TSRBS kategorilere göre malignite riski ve önerilen klinik yaklaşım (TSRBS 2017'den uyarlandı)**

Tanı Kategorisi	Malignite Riski (%)	Önerilen klinik yaklaşım <sup>a</sup>
Tanı için yetersiz veya elverişsiz	5-10 <sup>b</sup>	Ultrason rehberliğinde İİA tekrarı
Benign	0-3 <sup>c</sup>	Klinik ve sonografik takip
Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon	~10-30 <sup>d</sup>	İİA tekrarı, moleküler test veya lobektomi
Foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi şüphesi <sup>e</sup>	25-40 <sup>f</sup>	Moleküler test veya lobektomi
Malignite şüphesi	50-75	Totale yakın tiroidektomi veya lobektomi <sup>g,h</sup>
Malign	97-99	Totale yakın tiroidektomi veya lobektomi <sup>h</sup>

<sup>a</sup>İİA değerlendirmesi yanı sıra, klinik ve sonografi bulgular gibi diğer faktörlere göre klinik yaklaşım önerilenden farklı olabilir.

<sup>b</sup>Nodül yapısına göre (solid / kompleks /  $\geq$  %50 kistik) malignite riski değişkenlik gösterir.  $\geq$  %50 kistik değişiklik gösterenlerle ve düşük risk sonografik özelliklere sahip olanlarla karşılaştırıldığında, solid nodüllere ait tanısız olmayan aspiratlar daha yüksek malignite riski taşır.

<sup>c</sup>Malignite riski, histopatolojik verifikasyonu olan nodüller üzerinden tahmini olarak hesaplanmıştır.

<sup>d</sup>Malignite riski, geniş kohortlardan elde edilen histopatolojik veriler ve 2007 sonrası yayınların meta-analizi dikkate alınarak tahmini olarak hesaplanmıştır.

<sup>e</sup>Onkositik özellikteki foliküler neoplazi (Hürthle hücreli neoplazi) olguları dahil edilmiştir.

<sup>f</sup>Malignite riski, geniş kohortlardan elde edilen histopatolojik veriler ve 2007 sonrası yayınların meta-analizi dikkate alınarak tahmini olarak hesaplanmıştır.

<sup>g</sup>Bazı çalışmalarda, cerrahi uygulamanın tipine karar vermek için moleküler test önerilmektedir.

<sup>h</sup>“Metastatik tümör şüphesi” ya da primer tümörden çok metastatik tümör yönünde “malign” olarak değerlendirilen olgularda cerrahi gerekmez.

### **2.1.6.3. TİROİT SİTOPATOLOJİSİ RAPORLAMASINDA BETHESDA SİSTEMİ TANI KATEGORİLERİ (59)**

#### **2.1.6.3.1. TANI İÇİN YETERSİZ VEYA ELVERİŞSİZ**

Tiroit İİA'da teknik özellikleri iyi, detayları seçilebilen, tercihen aynı lamda, en az 10'ar hücreden oluşan 6 grup halinde foliküler hücre görülmemesi durumunda aspirasyon, *tanı için yetersiz* olarak değerlendirilmektedir. Yeterlilik için bu kriterin aranmayacağı özel durumlar mevcuttur: Belirgin inflamatuvar hücre içeren solid nodüller, tiroidit; bol kolloid içeren nodüller, kolloidal nodül lehine değerlendirilmektedir. Ayrıca, belirgin sitolojik atipi içeren solid nodüller asla yetersiz olarak rapor edilmemektedir. Hücre sayısına bakmaksızın anlamlı bir sitolojik atipiyi bildirmek zorunludur.

TSRBS'nin ikinci baskısında, her laboratuvarın *tanı için yetersiz veya elverişsiz* terminolojisinden birini seçip kullanması önerilmektedir. Bu kategoride raporlanan nodüllerin klinik yönetiminde, nodül tamamen kistik olmadığı sürece, mümkünse US rehberliğinde, İİA tekrarı önerilmektedir. Yetersiz olarak raporlanan olgu sayısı, laboratuvarlar arasında belirgin fark göstermektedir; TSRBS verilerine göre bunların oranı %3-34 arasındadır. Bethesda önerilerine göre, bu kategoride tanı alan olgu oranları %10'un üzerinde olan laboratuvarların bunu önlemek için düzenlemeler yapması gerekir.

#### **2.1.6.3.2. BENİGN**

Tiroit nodüllerinin büyük çoğunluğunun natürüne uygun olarak, TSRBS'nin 2009'da kullanıma girmesiyle birlikte en sık kullanılan kategori olmuştur. TSRBS verilerine göre, raporlanan tiroit İİA'ların yaklaşık %60-70'i benigndir. Benign değerlendirmesi; adenomatoid nodülü, kolloidal nodülü, tiroiditleri ve diğer az rastlanan antiteleri kapsayan bir spektrum içinde yer alır. Raporda, bu kategorinin alt sınıflaması olarak, bu antiteleri karşılayan daha spesifik bir tanı da verilebilir.

Benign olarak raporlanan nodüllerde malignite oranı %0-3 arasında değişmektedir. ATA kılavuzlarına göre, sonografik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde benign olarak raporlanan bir nodül için sitolojik incelemenin tekrarına gerek görülürse, bunun en az 12 ay sonra yapılması önerilmektedir. Çoğu nodül için sonografik takip yeterli olmaktadır.

#### **2.1.6.3.3. ÖNEMİ BELİRSİZ ATİPİ VEYA ÖNEMİ BELİRSİZ FOLİKÜLER LEZYON**

TSRBS'nin ikinci baskısında bir laboratuvarın, pratikte kavram kargaşası yaratmamak adına, eş anlamlı olan ÖBA veya ÖBFL terminolojilerinden birini seçip kullanmaları

gerektiği vurgulanmıştır. Bu kategori; tam natürü belirlenemeyen, yapısal ve/veya sitolojik atipisi FN/FNŞ, MŞ veya *malign* tanısı vermek için yeterli olmayan, ancak emin olarak benign değişikliklere atfedilenlere göre daha belirgin olan lezyonları tanımlamak için kullanılmaktadır. Sitolojik atipi, yapısal atipi, sitolojik ve yapısal atipi, Hürthle hücreli aspiratlar, başka türlü sınıflanamayan atipi ve atipik lenfoid hücreler bu kategorinin alt sınıflaması için belirlenmiş terimlerdir. Bu kategoride sınıflanan olgularda yapılan gen ekspresyon profili çalışmalarında, sitolojik atipinin yapısal atipiyeye ve yapısal atipinin de Hürthle hücreli ÖBA/ÖBFL'ye göre daha yüksek oranda malignite riski taşıdığı gösterilmiştir.

Nükleer irileşme, hipokromazi, nükleomegali, nükleer konturlarda düzensizlik gibi özelliklerle karakterize olan sitolojik atipi, fokal olabileceği gibi yaygın ancak hafif de olabilir. Kist döşeyici atipik hücreler ve histiyositoid hücreler de bu grupta değerlendirilmektedir.

Hücreliliği zayıf bir materyalin sitopatolojik incelemesinde, seçilebilen hücrelerin mikrofoliküllerden veya üç boyutlu kalabalık gruplardan oluşması veya mikrofoliküler düzenlenme gösteren hücrelerde hafif atipi görülmesi, yapısal atipi olarak sınıflanmıştır.

Az sayıda, ama hemen tamamı Hürthle hücrelerinden oluşan bir materyal de ÖBA kategorisinde değerlendirilmektedir. Buna benzer olarak, klinik senaryonun lenfositik tiroidit ya da multinodüler guatr ile uyumlu olduğu durumda, Hürthle hücrelerinin bariz baskın olduğu materyal daha hücresele olsa da ÖBA tanısının verilebileceği vurgulanmıştır.

ÖBA/ÖBFL kategorisinin kullanımı, laboratuvarlar arasında belirgin farklılık göstermektedir (%1-22). Çeşitli çalışmalarda bildirilen malignite riski %10-30 arasında değişmektedir. Bu kategorinin oldukça az kullanıldığı laboratuvarlarda FN/FNŞ veya MŞ tanısının normalden yüksek olduğu bildirilmiştir. TSRBS, ilk baskısında bu terminolojinin kullanımı için üst sınırı %7, ikinci baskısında ise %10 olarak belirlemiştir. ÖBA kategorisinde tanı verilen hasta sayısının, *malign* kategorisinde değerlendirilen hasta sayısına bölümüyle elde edilen sonucun 3'ün üzerinde olmaması gerektiği belirtilmiş ve laboratuvarların bu hesaplamayı iç kalite kontrol mekanizması olarak kullanması önerilmiştir.

ÖBA/ÖBFL kategorisi, tüm TSRBS kategorileri içerisinde tekrarlanabilirliği ve gözlemciler arası uyumu en düşük gruptur. Bu grupta değerlendirilmesi gereken bir lezyon, selüleritesi düşükse veya yeterlilik kriterini karşılamıyorsa, atipik hücrelerin varlığında dahi “*tanı için yetersiz*” kategorisinde değerlendirilebilmektedir. Bu noktada sitopatologun deneyimi oldukça önemlidir. ÖBA/ÖBFL kategorisinin az kullanıldığı merkezlerde FN/FNŞ veya *tanı için yetersiz* kategorilerinin, beklenenden yüksek olduğu görülmüştür. Mikrofoliküler düzenlenme gösteren hücre sayısı ve oranı ile belirlenmiş bir eşik değer

olmadığından, bu özellikte bir lezyonda ÖBA/ÖBFL veya FN/FNŞ kategorisinin kullanımı sitopatoloğun subjektif değerlendirmesine bırakılmıştır. FN/FNŞ kategoride beklenenden yüksek kullanım, ÖBA/ÖBFL kategorisindeki lezyonlar için overdiyagnoz yapıldığı savını da beraberinde getirmiştir. Bununla birlikte *tanı için yetersiz* ve ÖBA kategorisinin birlikte yüksek kullanımı, teknik artefaktların sıklığı açısından laboratuvarlar için uyarıcı olmalıdır.

Tiroit İİA'nın yaygın kabul görmesi, sensitivite ve spesifitesinin yüksek, yanlış negatiflik oranının düşük olması ile ilişkilidir. Endokrin organlarda, fizyolojik olarak da görülebilecek endokrin atipinin yanlış yorumlanması ve benign bir lezyonun bu kategoride değerlendirilmesi de sık rastlanan hatalardandır. Bu noktada sitopatolog ÖBA/ÖBFL tanısı vererek kendini korumaya alsada, TSRBS için yanlış negatiflik oranını arttırmaktadır.

Teknik artefaktlar, örnekleme kusuru, sitopatoloğun deneyim eksikliği, defansif tıp gibi muhtelif sebeplerle bu kategori için kullanım oranı beklenenden yüksektir. Bu da gözlemciler arası uyumu düşürmekte, bu kategorinin kullanım sıklığını arttırmaktadır.

ÖBA/ÖBFL tanısı alan hastalarda İİA tekrarı, moleküler inceleme veya lobektomi önerilen takip yöntemleridir. Tek başına *BRAF* V600E mutasyonu bakılmasının papiller tiroit kanseri için spesifitesi oldukça yüksekken (%99), sensitivitesi oldukça düşük bulunmuştur. Tiroidin diğer maligniteleri de göz önünde bulundurularak bu kategoride değerlendirilen olgulara *BRAF*, *NRAS*, *HRAS*, *KRAS* nokta mutasyonları ve *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, *PAX8/PPARG* rearanjmanları da bakılmış, bu 7'li panelin sensitivitesi %44-100 arasında bulunmuştur. Düşük sensitivite nedeniyle bu panelin de malignite ekartasyonu için yeterli olmadığı kabul edilmiştir. ÖBA/ÖBFL kategorisinde gen ekspresyon profili çalışmaları ile daha kapsamlı değerlendirme tercih edilen yöntemdir. ATA kılavuzları da lobektomi yerine moleküler inceleme önermektedir. Bu kategoride değerlendirilen nodüllerde İİA tekrarı, erişilebilir ve ucuz olması sebebiyle, çoğu merkez için tercih edilen yöntemdir. Ayrıca ÖBA/ÖBFL tanısı sebebiyle tekrarlanan İİA'larda, sitomorfolojik analiz sonucunda tekrar ÖBA/ÖBFL tanısının verilme oranının %10-30 arasında olduğu bildirilmiştir.

#### **2.1.6.3.4. FOLİKÜLER NEOPLAZİ VEYA FOLİKÜLER NEOPLAZİ ŞÜPHESİ**

Foliküler lezyonlar, sitopatolog açısından, tiroidin en zorlayıcı grubunu oluşturmaktadır. TSRBS'den önce bu kategorideki lezyonlar, foliküler lezyonların natürü ve çeşitliliği sebebiyle foliküler lezyon, foliküler proliferasyon, natürü belirsiz, kuşkulu foliküler neoplazi, foliküler neoplazi şüphesi gibi çok farklı terminolojilerle raporlanmaktaydı. Bu kategorideki lezyonlar, tanım olarak, histopatolojik incelemede foliküler düzenlenme gösteren



lezyonlar olup benignenden maligne kadar değişen bir spektrumda dağılım göstermektedirler. Sitopatolojik değerlendirmede, benzeşen özellikler gösterdiği için ayrımı güç olan nodüler hiperplazi, foliküler adenom, foliküler karsinom, foliküler varyant papiller tiroit karsinomu (FVPTK) ve yeni tanımlanan NIFTP gibi antitelerin tamamı bu spektrum dahilindedir.

Bu lezyonların sitomorfolojik analizi ve lezyonun doğru kategorizasyonu, hastaya uygun klinik yaklaşım açısından kritik öneme sahiptir. Esas yönlendirici faktörler olan materyalin hücreliliğine ve kolloid olup olmamasına ek olarak tanıya katkı sağlayan çeşitli özellikler saptanabilir: hücrelerin polimorfik nitelikte olması, folikül boyutlarının farklılığını, dejeneratif ve rejeneratif değişiklikleri, fibrozisi ve perifoliküler hyalinizasyonu yansıtan bulguların varlığı nodüler hiperplazi; belirgin mikروفoliküler patern, foliküllerin tamamında birbirine eşit veya yakın boyut, monomorfik nitelikte, büyük hücrelerin varlığı neoplazi yönünde değerlendirilebilir.

TSRBS, diğer çift terimli kategorilerde olduğu gibi, FN/FNŞ kategorisinde de eş anlamlı olan terimlerden birinin seçilip kullanılmasını önermektedir.

Sitopatolojik incelemede en az orta düzeyde hücreliliğe sahip bir lezyonda hücrelerin baskın olarak mikروفoliküler veya trabeküler düzenlenme göstermesi veya kalabalık gruplar halinde düşmesi, lezyonun bu kategoride sınıflanmasını gerektirir. Baskın olarak veya tamamen onkositik hücrelerden oluşan bir foliküler lezyon bu kategoride sınıflandığı takdirde bu özellik raporda FN, Hürthle hücreli (onkositik) tip / FNŞ, Hürthle hücreli (onkositik) tip olarak belirtilir.

FN/FNŞ kategorisinin kullanım oranları da laboratuvarlar arasında belirgin farklılık göstermektedir. Diğer kategorilerden farklı olarak, FN/FNŞ'nin kullanım oranı için Bethesda'nın önerdiği bir alt sınır verisi yoktur. Yayımlanmış en geniş meta-analize göre, bu kategorinin kullanım sıklığı %10,1'dir (%1,2-25,3) (60).

FN/FNŞ kategorisinde raporlanan nodülü olan hastaya uygun ve önerilen yaklaşım, tanısal lobektomidir. Malignite riski farklı çalışmalarda %15-40 arasında bulunmuştur. Son ATA kılavuzlarında cerrahi öncesi gen ekspresyon profilinin de kullanılabileceği belirtilmiştir.

#### **2.1.6.3.5. MALİGNİTE ŞÜPHESİ**

Tiroidin primer maligniteleri, FK hariç, İİA ile tanı alabilirler. Teknik bir sorun veya suboptimal örnekleme söz konusu olduğunda veya bu malignitelere ait tam tanımlayıcı özellikler net olarak seçilemediğinde MŞ teriminin kullanımı önerilmiştir. Ayrıca, medüller tiroit karsinomu (MTK) açısından şüpheli bir lezyonda immünositokimyasal çalışmaların

yapılabileceği hücre bloğunun veya klinik olarak kalsitonin yüksekliği gibi destekleyici bulguların olmadığı durumlarda da bu kategorinin kullanımı önerilmektedir. Bu kategorinin önerilme amaçlarından biri de *malign* kategorisinin yüksek pozitif prediktif değerini korumaktır.

TSRBS'ye göre, MŞ olarak raporlanan olguların oranı %3 (%1-6,3), malignite riski %50-75'tir. Bu kategoride, en sık papiller tiroit karsinomu (PTK) şüphesi olmak üzere MTK şüphesi, lenfoma şüphesi ve metastatik karsinom şüphesi yer almaktadır. Uygun klinik yaklaşım, total veya totale yakın tiroidektomidir. Ancak, metastatik karsinom şüphesi tanısı verildiğinde, hastanın klinik durumuna ve komorbiditelerine göre, cerrahi gerekmeyebilir. Son ATA kılavuzuna göre; 4 cm'den küçük, tiroit dışı yayılım göstermeyen, nodal metastaz oluşturmamış lezyonlar için, hakkında yeterli çalışma ve güçlü kanıt bulunmamasına rağmen, lobektomi de tercih edilebilir bir yöntemdir. NIFTP için lobektominin yeterli olması, bu öneride etkili olmuştur. Rutin olarak önerilmese de, klinik senaryo uygun olduğunda NIFTP açısından gen ekspresyon analizi de ATA kılavuzunda önerilmektedir. NIFTP'de *BRAF* V600E mutasyonu nadir, *RAS* nokta mutasyonu veya *PAX8/PPARG* füzyonu daha sık olarak görülmektedir.

#### **2.1.6.3.6. MALİGN**

Malign kategorisinde tanı alan tiroit İİA'ların oranı farklı çalışmalar baz alındığında %5'tir (%2-16). Bu kategoride en sık görülen malignite PTK'dır. MTK, az diferansiye karsinom, indiferansiye karsinom, skuamöz hücreli karsinom, mikst özellikte karsinom, metastatik karsinom ve non-Hodgkin lenfoma da grupta yer alan diğer malignitelerdir. Kategorinin pozitif prediktif değeri %97-99 olup oldukça yüksektir. WHO endokrin organ tümörleri dördüncü baskısında, bir grup PTK'nın NIFTP olarak kabul edilmesiyle bu oran %94-96'ya gerilemiştir.

MŞ kategorisindeki benzer şekilde, bu tanıyı alan hastalara uygun klinik yaklaşım, total veya totale yakın tiroidektomidir. Hastanın yaşı, genel sağlık durumu, tümörün sonografik özellikleri gibi faktörler bir arada değerlendirildiğinde bulgular, düşük risk bir PTK'ye işaret ediyorsa lobektomi de seçenekler arasında değerlendirilebilir.

## 2.2. MEME KARSİNOMU

### 2.2.1. GENEL BİLGİLER

Meme karsinomu, heterojen bir grup olup büyük çoğunluğunu adenokarsinomlar oluşturur. Bu karsinomların büyük çoğunluğu memenin terminal duktal lobüler ünitelerinden kaynaklanır (61). En sık görülen tip invaziv karsinom, özel olmayan tiptir (2).

### 2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ

WHO'ya bağlı bir kuruluş olan Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC- The International Agency for Research on Cancer)'nın, 185 farklı ülkeden melanom dışı deri kanserlerinin dışlandığı 36 kanser tipine ait verileri yayımladığı GLOBOCAN 2018'e göre meme karsinomu, kadınlarda en sık görülen malignitedir. Her iki cinsiyet baz alındığında meme karsinomunun insidansı %11,6'dır; fakat sadece kadın popülasyonunda bakıldığında insidans %24,2'e yükselmektedir. 2018 yılında dünya çapında 2,1 milyon yeni tanı alacak meme karsinomu olgusu öngörülmüştür. Bu kadın popülasyonunda beklenen kanserlerin yaklaşık %25'ine denk gelmektedir (Tablo 4) (1).

**Tablo 4. Globocan 2018 verilerine göre insanda en sık görülen 5 malignite ve mortalite oranları**

Yerleşim yeri	Yeni olgu sayısı (tüm bölgelere göre %)	Kansere bağlı ölüm sayısı (tüm bölgelere göre %)
Akciğer	2,093,076 (11,6)	1,761,007 (18,4)
Meme	2,088,849 (11,6)	626,679 (6,6)
Prostat	1,276,106 (7,1)	358,989 (3,8)
Kolon	1,096,601 (6,1)	551,269 (5,8)
Deri (melanom dışı)	1,042,056 (5,8)	65,155 (0,7)

Kadın hastalarda meme karsinomu, verilerin elde edildiği 185 ülkenin 154'ünde insidans, 102'sinde kansere bağlı ölüm sayısı açısından ilk sırada yer almaktadır. Bazı gelişmekte olan ülkelerde serviks karsinomu, insidans ve mortalite oranları açısından meme karsinomunu geride bırakmaktadır (1). İnsidans ve mortalite oranları açısından karşılaştırıldığında gelişmiş ülkelerde insidansın, gelişmekte olan ülkelerde mortalite oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde tarama testine ulaşımın daha zor olması, dolayısıyla kanserin daha ileri evrelerde tanı alması, tanı aşamasında gerekli immünohistokimyasal ve moleküler testlerin uygulanamaması sebebiyle uygun tedavinin

kullanılmaması gibi faktörlerin mortalite oranının yüksekliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (62).

### **2.2.3. ETYOLOJİ**

Kalıtımsal ve genetik faktörlerle meme karsinomunun ilişkisi kanıtlanmış olsa da coğrafi dağılıma göre insidanstaki belirgin farklılık, genetik dışı etmenlerin varlığına dikkat çekmiştir. Yapılan bir çalışmada düşük riskli olarak tanımlanan bölgelerden yüksek riskli bölgelere göç edenlerde, bir veya iki kuşak içinde meme karsinomu riskinde 6 kata kadar artış görülebildiği ve meme karsinomu insidansının göç edilen bölgedeki orana yaklaştığı bildirilmiştir (2).

Meme karsinomu için bilinen en önemli risk faktörü, kadın cinsiyettir (K/E: 100/1). Buna eşlik eden diğer önemli risk faktörleri de şunlardır: artan yaş, aile hikayesi, beslenme alışkanlıkları, östrojen maruziyeti, kombine oral kontraseptif kullanımı, radyasyon maruziyeti, alkol tüketimi, sedanter yaşam tarzı, prekürsör lezyonların varlığı (2). IARC verilerine göre emzirme ve düzenli fiziksel egzersiz riski azaltan önemli etmenlerdir.

### **2.2.4. MEME KANSERİ SINIFLANDIRMALARI**

Meme kanserinde uygun tedavi seçeneğini belirlemek, prognozu ve tedaviye yanıtı öngörmek için çeşitli sınıflandırmalar yapılmaktadır. Bunlardan hormon reseptörü pozitifliği gibi moleküler alt tipi belirlemeye yönelik olanlar zayıf prognostik, ancak tedavi yanıtını öngörmek için kuvvetli prediktiftir. Histopatolojik alt tip, tümör derecesi, TNM evrelemesi gibi parametreler ve immünohistokimyasal olarak da belirlenebilen moleküler alt tipe göre tedavi opsiyonları değişebilmektedir.

#### **2.2.4.1. HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA**

Meme kanserlerinin çoğu terminal duktal lobüler ünitiden kaynaklanmakta ve ortak bir kökenden gelmektedir. Işık mikroskopik incelemede bu grup oldukça heterojen olup çok sayıda histolojik tipi içermektedir (Tablo 5).

**Tablo 5. WHO 2012'ye Göre Meme Karsinomlarının Histolojik Tipleri<sup>a</sup>**

<b>İnvaziv olmayan meme karsinomları</b>	<b>İnvaziv meme karsinomları<sup>b</sup></b>
İn situ duktal karsinom	İnvaziv karsinom, özel olmayan tip
İn situ lobüler karsinom	İnvaziv lobüler karsinom
-Klasik tip	Tübüler karsinom
-Pleomorfik tip	Kribriform karsinom
	Müsinöz karsinom
	Medüller özellikler gösteren karsinom
	Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom
	Taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu gösteren karsinom
	İnvaziv mikropapiller karsinom
	Metaplastik karsinom
	Mikst metaplastik karsinom
	Myoepitelyal karsinom
	Diğer

<sup>a</sup>İnvaziv meme karsinomlarından mikroinvaziv karsinom ve invaziv papiller lezyonlar tabloda gösterilmemiştir.

<sup>b</sup>İnvaziv meme karsinomları için tümörlerin alt tipleri gösterilmemiştir.

#### **2.2.4.2. DERECEYE GÖRE SINIFLAMA**

Tüm invaziv meme karsinomları; tübül veya gland yapımı, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısı esas alınarak derecelendirilir. Bunun için, genellikle, Elston ve Ellis tarafından modifiye edilen Bloom & Richardson Skorlama Sistemi kullanılır (Tablo 6) (63). Histolojik sınıflandırma gibi bu skorlamanın da prognostik önemi vardır (64).

**Tablo 6. Modifiye Bloom & Richardson Skorlama Sistemi**

Özellik	Skor
Tübül ve gland formasyonu	
Tümörün büyük çoğunluğu (>%75)	1
Tümörün bir kısmı (%10-75)	2
Az veya yok (<%10)	3
Nükleer pleomorfizm	
Küçük, düzenli, üniform hücreler	1
Tümöral hücrelerde orta derecede boyut artışı ve boyutta değişkenlik	2
Tümöral hücrelerin boyutlarında belirgin değişkenlik	3
Mitoz sayısı* (10 büyük büyütme alanı)	
≤4	1
5-9	2
≥10	3

\*Mitoz sayısı, mikroskobun büyük büyütmesindeki mikroskop sahasının alanına bağlı olarak farklılık gösterebildiğinden standardize edilmesi gerekir. Verilen sayılar standart olmayıp alan çapı 0,40-0,41 mm olan mikroskoplar için geçerlidir.

Tübül veya gland formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısı baz alınarak her bir parametre için skorlama yapıldıktan sonra toplam skor hesaplanır. Skor 3-5 arası, skor 6-7 ve skor 8-9 sırasıyla; derece 1, derece 2 ve derece 3'e karşılık gelmektedir.

İn situ duktal karsinom (İSDK), nükleer özelliklere göre derecelendirilir ve klinik yaklaşımı değiştirebileceğinden derecesi mutlaka rapora eklenir. İn situ lobüler karsinom (İSLK)'un ise, klasik veya pleomorfik olmak üzere alt tipini belirtmek gerekir (2).

### 2.2.4.3. TNM EVRESİNE GÖRE SINIFLAMA

Güncel TNM sınıflaması, Amerikan Kanser Komitesi (AJCC- American Joint Committee on Cancer)'nin kanser evreleme kılavuzunun sekizinci baskısına göre yapılmaktadır. TNM evrelemesinde "T", tümör boyutunu; "N", bölgesel lenf nodlarındaki metastaz durumunu, "M" ise uzak metastaz olup olmadığını ifade etmektedir. Tümör boyutu sınıflamasında 20 mm ve 50 mm değerleri eşik olarak kabul edilmiştir. 20 mm ve altındaki tümörler T1, 20-50 mm arası tümörler T2, 50 mm'nin üzerindeki tümörler ise T3 olarak kabul edilmiştir. T4 kategorisi tümör boyutundan bağımsız deri veya göğüs duvarı invazyonu olan tümörler için, Tis kategorisi ise invazyon göstermeyen karsinomlar için kullanılmaktadır. Lenf nodu metastazı için N kategorisi kullanılmaktadır. Metastaz olmaması veya 0,2 mm'den küçük izole tümör hücrelerinin varlığı N0 olarak kabul edilmektedir. N1 kategorisi, 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz varlığı veya klinik olarak benign görünümlü internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf nodu örneklemeyle metastaz saptanması durumunda kullanılmaktadır. İzole tümör hücrelerinin varlığı bu kategoride değerlendirilmezken 0,2-2 mm arası mikrometastazların varlığı N1'e dahil edilmektedir. Aksiller 4-9 lenf nodunda tutulum ve aksiller tutulum olmaksızın klinik olarak şüpheli ipsilateral internal mammarian lenf nodlarının varlığı N2 olarak değerlendirilir. N3 kategorisi; 10 ve üzeri aksiller lenf nodunda tutulum, infraklaviküler lenf nodlarında tutulum, en az bir aksiller lenf nodu tutulumuna ek olarak görüntülemelerde ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında tutulum, en az 3 aksiller lenf nodu tutulumuna ek olarak internal mammarian lenf nodlarında histopatolojik olarak kanıtlanmış tutulum veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında tutulum için kullanılır. Bu farklı parametrelerin analiz edilip AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu'na göre değerlendirilmesiyle hastanın 0-4 arası evresi saptanmakta ve evreye göre prognozu, rekürens riski, takip prosedürü ve uygun tedavisi belirlenebilmektedir. Evre I, IIA ve IIB (T2N1), erken; evre IIB (T3N0) ve III, lokal ileri; evre IV metastatik meme kanseri olarak değerlendirilmektedir (Tablo 7) (62).

**Tablo 7. TNM'ye Göre Tümör Evresi**

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Evre</b>
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi*	M0	IB
T1	N1mi*	M0	
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	
T2	N0	M0	
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	
T2	N2	M0	
T3	N1	M0	
T3	N2	M0	
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	
T4	N2	M0	
T0-T4	N3	M0	IIIC
T0-T4	N0-3	M1	IV

\*Lenf nodunda metastatik alanın çapının 0.2 mm'den büyük, 2 mm'den küçük olduğu durumlarda kullanılmaktadır.

#### **2.2.4.4. MOLEKÜLER VE İMMÜNHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERE GÖRE SINIFLAMA**

Meme kanseri için bahsedilen prognostik ve prediktif özelliklere göre klinik yaklaşım belirlenmektedir. Bu yaklaşım genelde başarılı olsa da, tümör heterojenitesi ve aynı özellikteki tümörlerin farklı seyir gösterebilmesi sebebiyle bazı hastalarda yetersiz kalmaktadır. Kişiyeye özel ve uygun tedavinin daha detaylı olarak belirlenebilmesi için meme karsinomlarında gen ekspresyon profili çalışılmıştır. Gen ekspresyon profili ile belirlenen tipler şunlardır: Luminal A, luminal B, HER2 pozitif (HER2+), normal meme benzeri ve



bazal benzeri (65). Bu sınıflamanın analizi sonucu luminal tipte meme kanserlerinin iyi, HER2+ ve bazal benzeri tiplerin ise kötü prognozla ilişkili oldukları bulunmuştur (Tablo 8) (66). Normal meme benzeri tipin artefakt olduğu ve gerçek bir malignite olmadığı düşünülmektedir ve klinik önemi belirsizdir (65).

**Tablo 8. Meme Kanserinin Gen Ekspresyon Profili ile Belirlenen Majör Moleküler Subtipleri (67,68)**

	Moleküler kategoriler		
	Luminal	HER2+	Bazal benzeri
<b>Gen Ekspresyon Paterni</b>	-Eksprese edilen genler memenin normal luminal hücrelerine benzer -Hormon reseptörü ve ilişkili genlerin yüksek ekspresyonu	-Östrojen reseptörü ve ilişkili genlerin düşük ekspresyonu -HER2 ve diğer genlerin amplifikasyonu veya yüksek ekspresyonu	-Eksprese edilen genler normal bazal hücrelere benzer -Bazal epitelyal genler ve bazal sitokeratinlerin yüksek ekspresyonu -Östrojen reseptörü ve ilişkili genlerin düşük ekspresyonu -HER2'nin düşük ekspresyonu
<b>Klinik ve İmmünohistokimyasal Özellikler</b>	-İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %70'i -Östrojen ve progesteron reseptörleri pozitif -Luminal B tipte, luminal A'ya göre daha yüksek histolojik derece ve proliferatif indeks ve/veya HER2 ekspresyonu	-İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15'i -Östrojen ve progesteron reseptörleri negatif -Yüksek dereceli -Genellikle nodal metastaz mevcut -HER2 overekspresyonu	-İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15'i -Östrojen ve progesteron reseptörleri, HER2 negatif -BRCA1 mutasyonu sık
<b>Prognoz</b>	İyi prognoz	Kötü prognoz	Kötü prognoz

Histomorfolojik incelemeye immünohistokimyasal olarak östrojen reseptörü, progesteron reseptörü (PR) ve HER2'nin eklenmesi ve Ki-67 proliferatif indeksin değerlendirilmesiyle; moleküler alt tiplerin daha ucuza ve benzer etkinlikte yapılabileceği

bildirilmiştir (Tablo 9) (67). Bazal benzeri tip en kötü prognozlu grup olup çoğunlukla hormon reseptörleri ve HER2 için negatiftir (üçlü negatif); ancak her üçlü negatif meme kanseri bazal benzeri tip değildir. Üçlü negatif tip meme kanserlerinin %71'inin gen ekspresyon çalışmalarında bazal-benzeri moleküler tipte olduğu gösterilmiştir. Günümüzde bu iki farklı antitenin ayırımının kliniğe ve hasta yönetimine belirgin bir yansımalarının olmadığı bildirilmiştir (69).

Moleküler tiplere ile immünohistokimyasal incelemenin birbirine üstünlükleri gösterilememiştir. Her iki yöntemin de aynı antitenin farklı noktalarına işaret ettikleri ve dolayısıyla klinik yönetim açısından fark oluşturmadıkları düşünülmektedir. Dolayısıyla bugünkü durumda, moleküler incelemelerin hasta yönetimini morfolojik ve immünohistokimyasal incelemenin ne kadar ötesine taşıyabildiği tartışmalıdır.

**Tablo 9. Moleküler Alt Tiplerin İmmünofenotipik Özellikleri**

	<b>Östrojen Reseptörü</b>	<b>Progesteron Reseptörü</b>	<b>HER2*</b>	<b>Ki-67</b>
<b>Luminal A</b>	+	+	-	<%14
<b>Luminal B</b>	+	+	-	>%14
	+	+	+	Herhangi bir
<b>HER2+</b>	-	-	+	Herhangi bir
<b>Bazal benzeri</b>	-	-	-	Genelde yüksek

\*İmmünohistokimyasal incelemede şüpheli pozitiflik mevcutsa CISH, SISH veya FISH ile doğrulanması gerekir.

## **2.2.5. MEME KANSERİNDE TEDAVİ**

Meme kanserinde tedavi, multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Cerrahi tedavi ve radyoterapi (RT) ile birlikte kemoterapi (KT), hormonoterapi (HT) ve hedefe yönelik tedavi (HYT) gibi sistemik tedavileri de içeren bir bütündür. Tanı sonrası, genellikle, cerrahi tedavi ilk basamağı oluşturmaktadır. Lokal ileri veya metastatik meme kanseri olan olgularda sistemik tedaviler ilk seçenektir.

### **2.2.5.1. CERRAHİ (70)**

Meme koruyucu cerrahi (MKC) ve mastektomi başlıca cerrahi seçenekleridir. MKC'nin lumpektomi, kadranektomi, parsiyel mastektomi veya segmentektomi gibi;

mastektominin ise basit, subkutan, modifiye radikal gibi tipleri vardır. Hastaya ve tümöre ait özellikler değerlendirilerek ameliyat şekline karar verilir.

Meme kanseri cerrahisinde önemli bir basamak da sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisidir. SLN, primer tümörden lenfatik drenajı ilk aldığı düşünülen lenf nodudur. Per-operatif çıkartılan SLN, intraoperatif konsültasyon için patolojiye gönderilir. SLN'nin negatif olması durumunda ameliyat planlandığı şekilde devam eder. SLN pozitifse, ameliyat şeklinden bağımsız olarak aksiller küraj yapılır.

Tanı anında metastatik veya ileri evre hastalıkta, neoadjuvan kemoterapi verilerek hastadaki tümör hacmi küçültülebilir. Neoadjuvan KT ile inoperabl olan tümörü operabl hale getirmek veya MKC planlanan hastada tümör boyutunu küçültmek gibi hedeflere ulaşılabilir.

### **2.2.5.2. RADYOTERAPİ**

Meme kanserinde radyoterapi; hasta, tümör ve ameliyat şekliyle ilgili bilgiler ışığında uygulanır. MKC'yi mutlaka RT takip eder. Tümörün invaziv veya in situ olması bu kararı etkilemez. Ayrıca prognostik ve prediktif değerlerin analizine göre lokal nüks açısından riskli hastalara da ameliyat şekline bakılmaksızın RT uygulanır. Geniş çalışmalarda MKC ile kombine edilen RT'nin etkinliği mastektomiye eşit bulunmuştur (71). Nodal veya uzak metastazı olan hastalara RT verilmesi gerekir. İleri evre veya metastatik hastalıkta ve inflamatuvar meme kanserinde de neoadjuvan veya palyatif olarak RT uygulanabilir (3).

### **2.2.5.3. KEMOTERAPİ**

Kemoterapi ajanları, erken evre meme kanserinde tümörün çapı büyük olduğunda, yüksek dereceli ve proliferatif indeksli tümörlerde, nodal metastaz varlığında ve ER-PR'nin ekspresyonunun düşük olduğu durumlarda verilebilir. Üçlü negatif veya inflamatuvar meme karsinomu gibi tümörlerde, cerrahi dışında, tek tedavi seçeneği agresif KT uygulamasıdır. Hastanın hormonal durumundan bağımsız olarak HER2'nin pozitif olduğu durumlarda, HYT'nin yanı sıra, neoadjuvan veya adjuvan olarak kemoterapi uygulanmaktadır.

ER, PR pozitif, HER2 negatif ve düşük proliferatif indeksli yani Luminal A tipte tümörü olan hastalar, cerrahi tipine göre RT, sonrasında ise hormonoterapi alırlar. Kemoterapi, tümör boyutu da küçükse, bu hastalar için gereksizdir.

### **2.2.5.4. HORMONOTERAPİ**

Meme karsinomunda kullanılan HT ajanları, östrojeni bloke ederek veya östrojen sentezini (miktarını) azaltarak etki ederler. Luminal tipte meme kanserleri, östrojen ve

progesteron reseptörü taşırlar ve tüm meme kanserlerinin yaklaşık %70'ini oluştururlar. Hormon reseptörü (HR) taşıyan bu tümörler, ilgili hormonun varlığında daha hızlı büyürler. Meme kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturan bu grupta, bu mekanizma sebebiyle östrojeni bloke edici veya azaltıcı ajanlar kullanılır.

Tamoksifen ve fulvestrant, östrojeni bloke ederek etki eden ilaçlara; letrozol, anastrozol ve eksemestan, aromataz enzimini inhibe ederek östrojen sentezini (miktarını) azaltan ilaçlara örnektir. Tamoksifen premenapozal hastalarda, tamoksifen ve/veya aromataz inhibitörleri postmenapozal hastaların tedavisi için kullanılır. Goserelin gibi gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları da benzer şekilde hipofizdeki GnRH reseptörlerine bağlanarak luteinizan hormon salınımını arttırlar. Bu, kısa vadede hormon düzeyinde artışa sebep olsa da 2-3 hafta içerisinde luteinizan hormon reseptörleri down-regüle olur ve östrojen düzeyleri ooferektomi düzeyinde düşer. Buna medikal ooferektomi de denir (72). Megestrol gibi çok daha nadiren kullanılan progestin analogu ilaçlar da mevcuttur.

Güncel kılavuzlara göre, uygun hastalara hormonoterapi vermek için ER ve PR gibi hormon reseptörlerinin %1'lik ekspresyonu dahi yeterlidir. Luminal tip meme kanserlerinde HT başarıyla uygulanmaktadır. Luminal B tipte, eğer HER2 pozitifliği de varsa, bu tedaviye trastuzumab da eklenir. Luminal A tip meme kanserinde, tümör çapı 1 cm'den küçükse cerrahi sonrası kemoterapi uygulanmaksızın hormonoterapi uygun seçenektir. İSDK'de de, MKC tercih edilen cerrahi tedavi olduysa radyoterapiyi takiben, mastektomi yapıldıysa doğrudan Tamoksifen kullanılmaktadır (3).

#### **2.2.5.5. HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ**

*HER2* geni 17. kromozom üzerinde bulunmaktadır. m-RNA'da transkripsiyonu yapılır ve glikoproteine dönüşür. Protein formdaki HER2 büyüme faktörlerini uyarır. Meme kanserli hastaların yaklaşık %15'i, HER2+ tiptir ve bu alt tipte HER2'nin aşırı ekspresyonu görülür. HER2+ tipte tümörler HT'ye dirençlidir; genelde, HYT'ye KT'nin ilave edildiği kombine rejimler kullanılır. Bu tip meme kanseri luminal tipe göre daha hızlı büyür ve yayılır. Bu proteini hedef alan ilaçlar, bu tip meme kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır. Bu tedavi ajanları sadece bu proteinin aşırı ekspresyonunu gösteren tümöral hücrelerle etkileşeceğinden kemoterapiye göre sistemik yan etkileri daha azdır. Hedefe yönelik tedavide kullanılan ajanlar; trastuzumab, trastuzumab emtansin, pertuzumab ile *EGFR* ve *HER2* yolları üzerinden etki eden bir tirozin kinaz inhibitörü olan lapatinibdir.

## 2.2.6. MEME KANSERİ TANILI HASTADA TAKİP

SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) kanser kayıtları verilerine göre, HT ve HYT'nin keşfinden sonra meme kanserinin prognozunda belirgin iyileşme olmuştur (4,73). Meme kanseri hastasında cerrahi sonrası uygun tedavinin başlanması ve takibi; izlem ve görüntüleme yöntemleriyle denetleme, kanserin ve kullanılan tedavilerin yan ve uzun dönem etkilerinin yönetimi, sağlığın teşviği ve bakım koordinasyonu olmak üzere dört ana prensipten oluşmalıdır (74).

Asemptomatik hastalarda ilk 3 yılda, risk faktörlerinin analizine göre, 3-6 ayda bir, dördüncü ve beşinci yılda 6-12 ayda bir, sonrasında senelik muayene önerilmektedir. Lokal rekürrens değerlendirmesi için senelik mammografi yeterlidir. Uzak metastazların takibinde ise hastaya, klinik bulgulara ve rekürrens olup olmamasına göre farklı öneriler mevcuttur. Tamoksifen kullanan hastalarda, histerektomi anamnezi yoksa, yıllık jinekolojik muayene de öneriler arasındadır. Aromataz inhibitörü kullanan veya kullanılan ajanlara bağlı ovaryan yetmezlik tablosu gelişen hastalarda periyodik olarak kemik yoğunluk ölçümü ve takibi yapılır (3).

Meme kanseri için kullanılan kemoterapötiklerin, hormonoterapötiklerin ve hedefe yönelik tedavi ajanlarının kısa dönem ve uzun dönem yan etkileri mevcuttur. Ayrıca cerrahiye bağlı komplikasyonlar da görülebilir. Kanser tanısı da başlı başına hastanın ruhsal durumunu ve sağlığını etkileyebilecek bir faktördür. Ağrı, lenfödem, stres, anksiyete bozukluğu, depresyon yanı sıra ilaçların akut yan etkileri kısa dönemde görülebilecek şikayetlerdir ve yönetimlerinin uygun yapılması gerekir. Hormonoterapinin uzun dönemde kardiyovasküler sistemde ve kemik dokusunda olumsuz etkileri bildirildiğinden hastanın bu durumlar açısından da dikkatle izlenmesi gerekir. Takip aşamasında; özellikle 35 yaşın altında olmak üzere 50 yaşın altında tanı konan, epitelyal over malignitesi veya bilateral meme kanseri olan veya kuvvetli aile öyküsü anamnezi olan hastalara genetik danışmanlık da önerilmektedir. Erkek hastalar ve Aşkenaz Musevileri de genetik açıdan riskli popülasyon grubundadır (75,76).

Sağlığın teşviği; fiziksel aktivitenin özendirilmesi, uygun ve sağlıklı beslenme yanı sıra kilo yönetimi sağlanması prensiplerine dayanır. Hastanın aktif yaşam biçimi sürdürmesi ve kullanıyorsa sigarayı bırakması önerilir (74).

Bakım koordinasyonu, hastanın istediği noktada hizmet alabileceği, hastalığının farkında olan birinci basamak hekiminin varlığını ve bu hekimin gereken durumlarda hastanın ilgili uzmana sevkini sağlayabilmesini ifade etmektedir (74).

## 2.2.7. MEME KANSERİNE EŞLİK EDEN İKİNCİL PRİMER MALİGNİTELER

Bir hastada multipl malignitenin olabileceği ilk kez Billroth tarafından, 1879 yılında; multipl primer malignite tanımlaması için gerekli kriterler ise Warren ve Gates tarafından, 1932 yılında tanımlamıştır (77). Multipl primer malignitelerin görülme sıklığı ve normal popülasyondaki insidandan farkı çok sayıda çalışmada araştırılmıştır. Güncel bilgiler ışığında bu tümörlerin eş zamanlı veya iki aydan kısa bir sürede ortaya çıkması durumunda senkron tümör; aradaki süre altı aydan fazlaysa metakron tümör olarak adlandırılırlar (4).

Aynı hastada multipl primer malignite varlığı, çok farklı parametrelerle ilişkilidir. Her iki tümörün de ortak etyolojiye veya genetik temele sahip olması, ilk ortaya çıkan primer için kullanılan tedavinin yan etkisi, immünsüpresyon gibi faktörler bu parametrelerin en önemlileridir (78). Ayrıca beklenen yaşam süresinin artması da, ileri yaşın risk faktörü olduğu bazı sekonder malignitelerin gelişimi için risk faktörüdür.

Meme kanseri, çok sayıda risk faktörü ve genetik faktörle ilişkilendirilmiş, etyolojik spektrumu ve tedavisi oldukça değişken bir malignitedir. Bu değişkenlik sebebiyle birçok maligniteyle ortak etyolojiyi veya genetik temeli taşıması olasıdır. Ayrıca kemoterapi, hormonoterapi veya hedefe yönelik tedavinin de sekonder malignitelerin gelişimi açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir. Meme kanseri için oldukça etkili tedavilerin gelişmesiyle bu hastalarda sağkalım süresi belirgin olarak uzamış ve doğal olarak sekonder malignitelerin görülme sıklığı artmıştır (4,73).

Hormon reseptörü pozitif meme kanseri için en yaygın kullanılan ilaçlar tamoksifen ve aromataz inhibitörleridir. Bu tedavi ajanları, memede anti-östrojenik etki oluşturmalarına rağmen uterus için östrojenik etkiye sahiptirler. Bu nedenle, hormonoterapi alan hastalar uterin karsinomlar için risk grubunda yer alırlar. Kolorektal kanserlerde de ER ve PR ekspresyonu, çevre mukozaya göre yüksektir (79). Kombine oral kontraseptiflerin veya hormon replasman tedavisinin kolorektal kanser için koruyucu olduğu göz önüne alındığında (80), östrojen ve progesteronun hormonoterapi ile blokajı, bu kanser için de riski belirgin olarak arttırmaktadır.

Hedefe yönelik tedavi ajanlarından trastuzumab, HER2+ tip tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. HER2'nin meme kanseri dışında kolorektal kanser (81) ve tiroit kanserinde de ekspresyonu bildirilmiştir (82). HER2+ tip tümör grubunda tiroit kanseri sık görülmektedir. Bu durumun, 2000 itibarıyla tiroit kanserinin insidansındaki belirgin artışla mı, yoksa HER2 pozitifliğiyle mi ilişkili olduğu konusu tartışmalıdır. Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignitedir; diğer yanda, insidansı belirgin olarak artan tiroit kanserinin 2019

sonu itibarıyla, kadınlarda en sık görülen üçüncü malignite haline gelmesi beklenmektedir. Bu özellikler, bu iki malignitenin birbirine eşlik etmesinin her iki tümörün de oldukça sık görülmesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca meme kanseri nedeniyle takipli hastalarda yıllık görüntülemelere başvurulmaktadır. Normal popülasyonda görüntüleme yöntemleri ile tiroitte nodül saptanma sıklığına paralel olarak, meme kanserli hastalarda da tiroit nodülü oldukça sık karşılaşılan bir problemdir. Meme kanseri tanılı hastaların görüntülemelerinde saptanan tiroit nodüllerinin yönetiminde, normal popülasyona göre farklı ve multidisipliner yaklaşım ve İİA ile çok daha küçük boyutta tümörlerin de tanı alabilmesi, her iki kanserin birlikte görülebilmesini açıklayabilecek bir diğer faktördür. Bu durum yine de tartışmaya açıktır ve meme kanseri, tiroit kanseri birlikteliğinin daha geniş serilerde çalışılmasına ihtiyaç vardır.

## **2.3. İMMÜNOSİTOKİMYA**

### **2.3.1. ÖSTROJEN RESEPTÖRÜ**

ER, gen ekspresyonunda düzenleyici rol oynayan steroid yapıda bir DNA-bağlayıcı transkripsiyon faktörüdür. Meme, uterus, plasenta, karaciğer ve santral sinir sisteminde eksprese edilen ER-alfa ve prostat, testis, over, dalak, timus, deri, tiroit, paratiroit, pankreas ve sürrenalde eksprese edilen ER-beta olmak üzere iki tipi vardır (83).

ER, normal meme dokusunun yanı sıra memenin kanserlerinde de eksprese olan ve hormonoterapiye yanıtı öngörmek için kullanılan zayıf prognostik, ancak kuvvetli prediktif bir belirteçtir.

ER'nin normal tiroit dokusunda ve tiroit lezyonlarında ekspresyonu üzerine yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Tiroidde veya tiroit lezyonlarında ER immün belirleyicisi ile ekspresyon şiddeti ve yoğunluğu ile ilgili yapılan çalışmalarda istikrarlı ve tutarlı sonuçlar elde edilmemiştir (12).

### **2.3.2. P53**

Tümör süpresör bir fosfoprotein olan P53, 17p13. kromozomdaki *TP53* geni tarafından kodlanır. DNA'ya bağlanarak p21 protein sentezini arttırarak genomik dengenin korunmasını garanti altına alır. P21 de daha sonra hücre bölünmesinin stimülasyonu için önemli olan siklin bağımlı kinaz 2'ye bağlanarak, bu kompleksi inaktif halde tutar. *TP53* genindeki mutasyonlar p53'ün p21 sentezini arttıramamasına ve dolayısıyla p21-siklin bağımlı kinaz kompleksinin oluşamamasına neden olur. Bu kompleksin oluşamadığı durumda

hücre inaktiften aktif duruma geçer ve hücrede kontrolsüz çoğalma başlar. P53'ün overekspresyonu geniş bir spektrumdaki lezyonlarda ve malignitelerde görülebilir. Rutinde en önemli kullanım amacı bu protein ile negatif olan reaktif hücresel değişiklikleri, pozitif olan displastik değişikliklerden ayırmaktır (26).

Meme malignitelerinde p53 ekspresyonu düşük oranlarda saptanmakta, ancak histolojik derece arttıkça ekspresyon oranı yükselmektedir. P53 ekspresyonu, bazı çalışmalarda bağımsız prognostik faktör olarak önerilmiştir; ancak yeterli kanıt düzeyi sunulamamıştır (84).

Tiroit dokusunda p53 immün belirleyicisi ile ekspresyon yoğunluğu ve şiddeti açısından adenomlar, nodüler hiperplaziler ve diffüz hiperplaziler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tiroit malignitelerinde ise papiller, foliküler, az diferansiye ve anaplastik karsinomlarda sırasıyla %5, %7, %24 ve %59 oranlarında overekspresyon saptanmıştır (85,86). Bu malignitelerde p53'ün ekspresyonundaki belirgin artışın, diferansiyasyon kaybı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

### **2.3.3. FOSFATAZ VE TENSİN HOMOLOG (PTEN)**

PTEN, inozitol halkasının 3' ucundaki fosfatı kopararak apoptozun düzenlenmesinde önemli rolü olan fosfoinozid 3-Kinaz/AKT (PI3K/AKT) yolağının inhibisyonuna sebep olan bir enzimdir. Bu enzim memelilerde çoğu dokuda mevcuttur. PTEN'de mutasyon olması apoptozun inhibisyonu ile sonuçlanır ve çok sayıda kanserin etyolojisinde rol oynamaktadır (26). PTEN mutasyonu immünohistokimyasal incelemede ekspresyonda kayıp ile korelidir. Ancak PTEN kanser için spesifik bir belirteç değildir (87). *PTEN* geninde germline mutasyon olması durumunda meme ve tiroit kanseri için yüksek riskle ilişkilendirilen Cowden sendromu meydana gelmektedir (88).

PTEN ile meme dokusunda myoepitelyal hücrelerde yaygın kuvvetli, memenin epitelyal hücrelerinde ise değişen oranlarda ekspresyon görülür. Duktal hiperplazi alanlarında, memenin epitelyal hücrelerine göre daha yoğun PTEN ekspresyonu görüldüğü bildirilmiştir. Meme kanserlerinde ise PTEN kaybı yaklaşık %15, azalmış ekspresyon yaklaşık %18 oranında görülmektedir (89).

Tiroitte normal foliküler hücrelerde orta-kuvvetli derecede PTEN ekspresyonu görülür. PTEN immün belirleyicisi ile foliküler adenomlarda, foliküler hücreler ile benzer yoğunlukta ekspresyon görülür. Tiroit kanserlerinde ise ekspresyon kaybı bildirilmiştir (89).



## **3. MATERİYAL VE METOT**

### **3.1. OLGU SEÇİMİ VE ANALİZİ**

#### **3.1.1. OLGU SEÇİMİ**

İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı rapor arşivi taranarak 2000-2018 yılları arasında bölümümüzde değerlendirilmiş yaklaşık 40500 tiroit İİA materyali ve 7000 meme kanseri tanılı hasta belirlendi. Hasta kimlik bilgileri karşılaştırılarak meme kanseri tanısı olan ve tiroit İİA yapılan hasta popülasyonu saptandı. Ayrıca tüm tiroit İİA materyallerinin klinik bilgisi meme karsinomu anamnezi açısından tarandı. Örtüşmeler ve tiroit İİA'sı meme kanseri tanısından önce olan hastalar dışlandığında 165 hasta bulundu. Bunların tiroit İİA'larına ait preparatlar bölümümüzün arşivinden çıkartılarak kontrol edildi. 148 hastaya ait materyal değerlendirme için elverişli bulundu ve çalışmaya alındı.

148 hastaya ait 195 farklı nodül, bu nodüllere farklı zamanlarda yapılmış 276 girişim mevcuttu. Her nodülün biyolojisinin farklı olduğu ve sınıflamada farklı tanı kategorisinde yer alabileceği düşünülerek analiz, 195 nodül esas alınarak yapıldı. Tekrarlanan İİA'larda önce yeterlilik daha sonra sitopatolojik inceleme sonucunda ulaşılan en ileri tanı dikkate alınarak 195 farklı nodüle ait bulgular kaydedildi.

Meme kanserli hastalarla benzer yaş dağılımına ve sonografik özelliklere sahip, tekrarlanabilirliği olabildiğince yüksek tutmak adına aynı sitopatologun raporladığı 663 adet tiroit İİA materyali kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Orijinal tanıların geçerliliğini kontrol etmek için rastgele seçilen 40 olguya ait İİA materyali belirlenen parametreler çerçevesinde tekrar değerlendirildi. Bunların ilk tanılarıyla tekrar değerlendirme sonuçları arasında fark görülmediği için orijinal tanıları geçerli kabul edilerek bu olguların tümü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

#### **3.1.2. DEMOGRAFİK, KLİNİK VE PATOLOJİK ÖZELLİKLER**

Her olgunun yaşı, cinsiyeti ve bildirilmişse; tiroitteki nodül sayısı, hedef nodülün yerleşim yeri, çapı, solid/kistik natürü ve ekojenitesi, hasta başı değerlendirme durumu, orijinal sitopatolojik tanısı patoloji raporlarından kaydedildi. Meme kanseri tanısı bölümümüzde verilmişse hastanın tanı anındaki yaşı, uygulanan cerrahinin şekli, tümör boyutu, meme kanserinin tipi, histolojik derecesi, varsa aksiller lenf düğümlerinin durumu, ER, PR, HER2 ve Ki-67 değerlendirme sonuçları orijinal patoloji raporlarından kaydedildi. Meme operasyonu dış merkezde olan hastalara, sistemdeki telefon numaralarından ulaşılarak

meme kanseri tanısına ait bilgiler ve uygulanan tedaviler hakkında bilgi alındı. Meme kanseri tanısı ile tiroit İİA yapılması arasındaki süre hesaplanarak kaydedildi. Hastaların meme kanseri için aldıkları tedavilerin bilgisine fakültemiz bilgisayar ağındaki hasta bilgi sisteminden veya takip dosyalarından ulaşıldı. Sistemden tedavi bilgisine ulaşamayan hastaların kendilerine veya yakınlarına ulaşılarak ilgili bilgiler sorgulandı. Sağkalıma ait veriler, nüfus kayıtlarından elde edildi.

### **3.1.3. MİKROSKOBİK DEĞERLENDİRME**

Olgulara ait yayma preparatlar ve mevcutsa hücre blokları ana bilim dalımız arşivinden temin edildi. Sitopatolojik değerlendirme, yaş ve nodülün sonografik özellikleri dışında diğer tüm bilgilerden yoksun (kör) olarak yapıldı; olgunun çalışma grubuna mı, kontrol grubuna mı ait olduğu da bilinmiyordu. Değerlendirilen materyal, TSRBS 2017'ye göre tekrar sınıflandırıldı ve tanı kategorisi ile tanı alt grubuna ait bulgular kaydedildi. Orijinal tanıyla tekrar değerlendirme sonucu verilen tanı arasında uyumsuzluk olan olgular, her iki tanıdan ve diğer tüm verilerden habersiz (kör) olarak bir süre sonra tekrar değerlendirildi ve sonrasında önceki tanımlarla karşılaştırılarak hangisi ile örtüşüyorsa o tanı esas alındı. Çift isimlendirmesi olan kategorilerde “tanı için yetersiz”, “ÖBA” ve “FNSŞ” terminolojileri kullanıldı.

İİA materyalinin sitomorfolojik analizinde değerlendirilen parametreler:

- Materyalin hücreliliği
- Foliküler hücrelerin yapılanma özellikleri
- Yapısal atipi varlığı ve oranı
- Foliküler hücrelere ait sitolojik özellikler
- Sitolojik atipi varlığı, niteliği ve yaygınlığı
- Kollodin miktarı ve niteliği
- Onkositik veya onkositoid hücre değişikliği
- Onkositik hücre komponentine ait sitolojik ayrıntılar
- Onkositik hücrelerde displazi varlığı ve tipi
- Fonksiyonel aktif hücre komponenti
- Reaktif epitelyal hücre değişiklikleri
- Lenfoid hücrelerin miktarı ve kompozisyonu
- Dejeneratif değişiklik bulguları
- Fibrohyalinizasyon bulguları

- Diğer sitolojik bulgular

Bu parametreler, olguların her biri için değerlendirilerek kaydedildi. ÖBA olarak kategorize edilen tüm lezyonlar için alt sınıflama da yapıldı. Bu olguların raporlandığı varsayılarak, klinik yönetimlerine yardımcı olabileceği düşünülen yönlendirici notlar eklendi.

### 3.1.4. İMMÜNOSİTOKİMYASAL ÇALIŞMA VE DEĞERLENDİRME

Hücre bloğunun elde edilebildiği ve bloğun kesitlerine erişilebildiği olgulara ait Hematoksilen-Eozin (H-E) boyalı hazır lamalar da değerlendirildi. Bloğun kesitlerine erişilemeyen ancak bloğun mevcut olduğu durumda yeni kesit alınarak değerlendirme yapıldı. Her olgu için sitopatolojik özellikleri en iyi yansıtan blok seçildi ve sitopatolojik kategorizasyona göre, ilgili immün belirleyicilerin ekspresyonu araştırıldı.

PTEN ve p53, çok sayıda kanserde mutasyonu bildirilen, karsinogeneizde önemli rolü olan moleküllerdir. ER ise meme kanserlerinin büyük çoğunluğunun hormon bağımlı olduğu dikkate alındığında bu kanserin gelişmesindeki önemli faktörlerdendir. Tiroit kanserlerinin kadınlarda daha sık olmasının sebebi olarak östrojenik etkinin vurgulandığı yayınlar mevcuttur; ancak bu ilişki için anlamlı kanıt düzeyi bulunmamıştır. Bu veriler ışığında bu immün belirleyicilerin meme kanserli hastaların tiroit nodüllerindeki ekspresyonunu ve patogenetik açıdan anlamını araştırmak üzere ER, p53 ve PTEN ile immünohistokimya çalışmaları uygulandı.

TSRBS'ye göre *tanı için yetersiz* kategorisinde sınıflandırılan ve sitopatolojik olarak yeterli olsa da hücre bloğu verimsiz olan olgular immünohistokimyasal çalışmadan dışlandı. *benign* kategorideki olgulara immünohistokimyasal olarak ER; ÖBA, FNŞ, MŞ ve *malign* kategorideki olgulara ER, p53 ve PTEN uygulandı. Benign kategoride değerlendirilen 11 olguya iç kontrol grubu oluşturmak için 3'lü panel uygulandı.

Seçilen parafin bloklardan 2 mikronluk kesitler, uygulanacak antikor sayısına göre 1 veya 3 adet pozitif şarjlı lama alındı (Menzel-Gläser lam, Thermo Fisher Scientific Inc., ABD). Kesitler 2 saat 56 derece ayarlı etüvde bekletildi.

İmmünohistokimyasal analiz için otomatik preparat boyama cihazı (Ventana Medical Systems. Inc., Tucson, AZ, ABD) ve indirekt biotin-free sistem ile tespit yöntemi kullanıldı. Otomatik boyama cihazında kesitlerin deparafinizasyonundan sonra azalan oranlarda alkol solüsyonları ve distile su kullanılarak hidrasyon sağlandı. ER, p53 ve PTEN için antijeniteyi geri getirme işleminde 10mmol/L'lik EDTA çözeltisi kullanıldı ve 60 dakika boyunca 37 derecede bekletildi.

ER boyanması için; tavşan monoklonal anti-östrojen antikoru (kullanıma hazır form, 60 dakika inkübasyon, klon SP1, monoklonal; Ventana Medical Systems. Inc. CONFIRM, Tucson, AZ, ABD), p53 boyanması için; fare monoklonal anti-p53 antikoru (kullanıma hazır form, 60 dakika inkübasyon, klon DO-7, monoklonal; Ventana Medical Systems. Inc. CONFIRM, Tucson, AZ, ABD), PTEN boyanması için; tavşan monoklonal antikoru (1:400 dilüsyon, 60 dakika inkübasyon, monoklonal; Spring Bioscience Corp., Pleasanton, CA, ABD) ile 60 dakika boyandı. Yıkama sonrası 20 dakika zayıf (%0,1) hematoksilin, 4 dakika bluing reaktifi ile muamele edildi ve otomatik preparat boyama cihazındaki süreç tamamlandı. Dehidrasyon ve temizleme işleminden sonra lamalar kapama solüsyonu ile kapatılarak analize hazır hale getirildi.

Pozitif kontrol olarak; ER için meme karsinomu, p53 için kolon adenokarsinomu, PTEN için prostatik adenokarsinom kullanıldı. İmmünohistokimyasal değerlendirmede ER ve p53 için nükleer boyanmanın şiddeti ve yaygınlığı baz alındı. PTEN için ise sitoplazmik veya nükleer ekspresyonda kayıp değerlendirildi.

### **3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ**

Çalışmamızda elde edilen verilerin analizi istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların yanı sıra TSRBS'ye göre gruplanan ana kategorilerin dağılımı Ki-Kare bağımsızlık testi ve ki-kare varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda Fisher Exact Test ile analiz edildi.

Nicel değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde korelasyon analizinden faydalanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığı için;  $p < 0,05$ , %99 güven aralığı için;  $p < 0,01$  olarak kullanıldı.

Sürvi analizinde Kaplan-Meier analizi yapıldı, hastaların yaşam profillerinin belirlenmesi için karar ağacı modelleri kullanıldı.

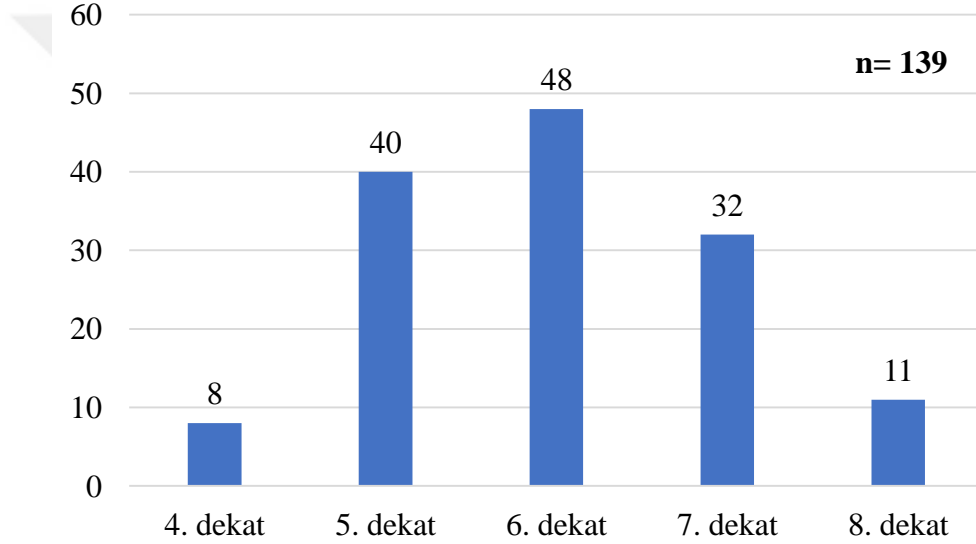
## 4. BULGULAR

### 4.1. MEME KANSERLERİNE AİT BULGULAR

#### 4.1.1. KLİNİK BULGULAR

148 hastanın 1'i erkek, diğerleri kadındı (E/K: 1/147)

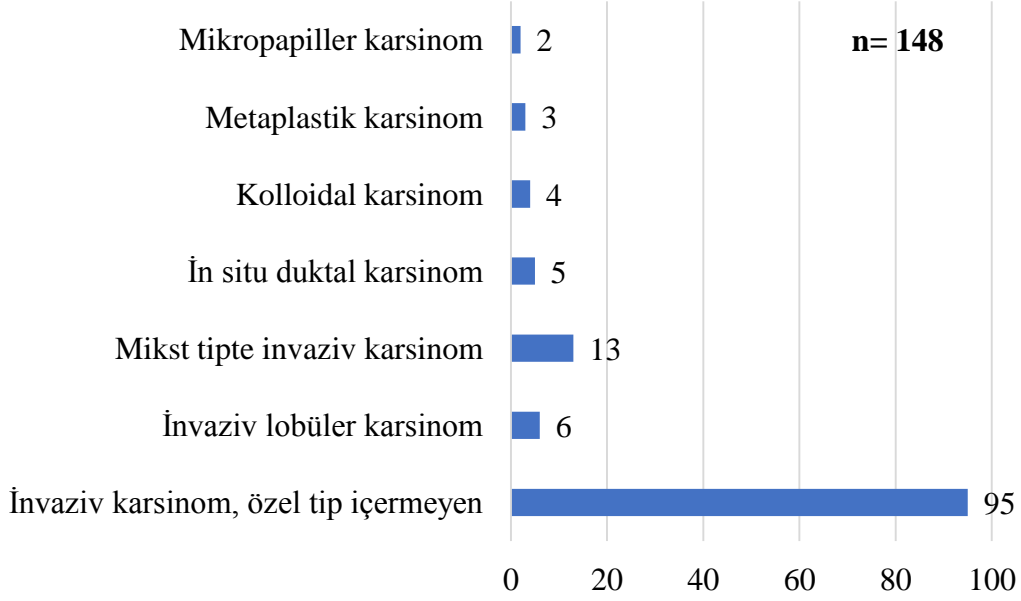
Meme kanseri tanısı anındaki yaşları esas alınarak hastaların yaşlara göre dağılımı belirlendi. Bilgisine erişilebilen 139 hastanın tanı anındaki yaşları 32 ile 79 arasındaydı (Grafik 1). Yaş için ortalama ve ortanca değer 54, standart sapma 10 olarak bulundu. 9 hastanın tanı zamanı ile ilgili bilgilere ulaşılamadı.



**Grafik 1. Meme Kanseri Hastalarının Tanı Yaşına Göre Dağılımı**

#### 4.1.2. PATOLOJİK BULGULAR

Meme kanserlerinin histopatolojik tanılarının WHO 2012 sınıflamasına göre dağılımına bakıldı. 128 hastanın histopatolojik tanısına ulaşıldı; bunların 95'i (%74,2) invaziv karsinom, özel olmayan tip idi. Meme kanserlerinin histopatolojik tanılarına göre dağılımı Grafik 2'de gösterilmiştir.



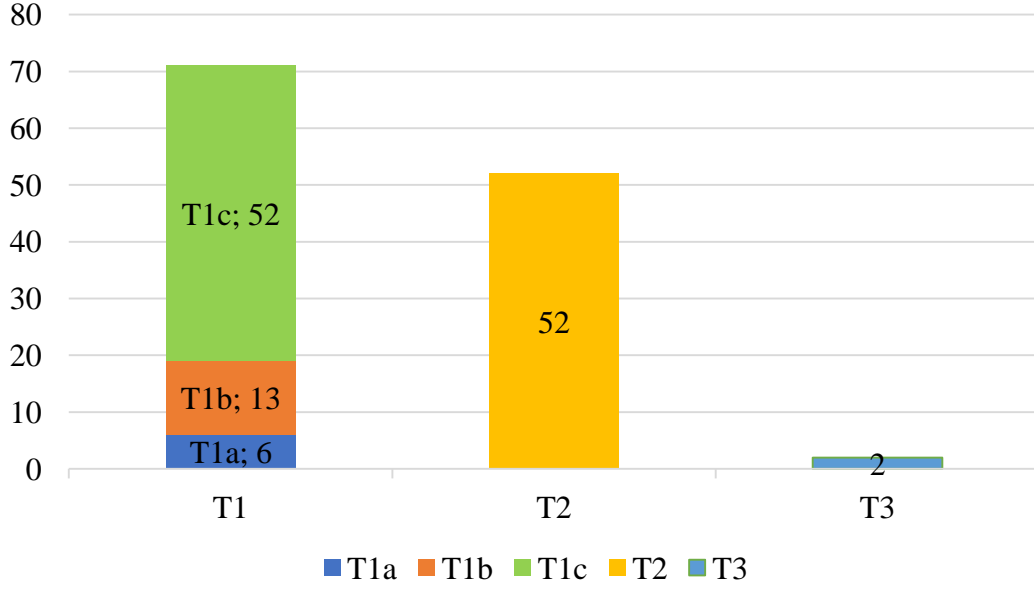
**Grafik 2. Meme Kanserlerinin Histopatolojik Tanılara Göre Dağılımı**

Tümör boyutları ve TNM sınıflamasındaki T kategorisine göre hastaların dağılımı incelendi. Bilgisine ulaşılabilen 125 hastada tümör çapları 1,1 mm ile 70 mm arasında değişmekteydi. Ortalama çap 21,3 mm; ortanca değer 20 mm bulundu. Standart sapma 11,2 mm idi. Hastaların büyük çoğunluğu (104 hasta, %83,2) T1c ve T2 kategorisinde toplanmıştı (Grafik 3).

Aksiller örnekleme yapılan 91 hastanın 54'ünde metastaz tespit edilmişti. Metastaz tespit edilen hastaların 34'üne klinik olarak şüpheli veya histo/sitopatolojik olarak kanıtlanmış metastatik lenf düğümü varlığı sebebiyle doğrudan aksiller küraj yapılmıştı. Aksiller lenf düğümü sayısı bu hastalar için 5 ile 30, metastatik lenf düğümü sayısı 1 ile 21 arasında değişmekteydi.

Aksiller durumun değerlendirilmesi için ilk basamakta intraoperatif konsültasyon eşliğinde sentinel lenf nodu biyopsisi 20 hastaya uygulanmıştı. Bu hastaların 10'unda çapları 0,22-0,75 mm arası değişen mikrometastaz saptanmış ve 7'sine aksiller küraj yapılmamıştı. Aksiller kürajın tercih edildiği 3 olgunun 2'sinde aksilla negatif, diğerinde pozitif. Kalan 10 hastanın sentinel lenf nodu pozitif gelmesi üzerine aksiller küraj yapılmış, bunların 5'inde küraj materyalinde de metastaz tespit edilmişti.

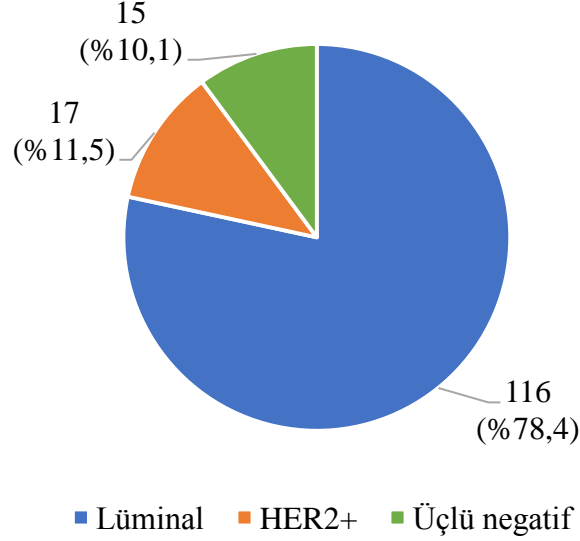
Diğer faktörler göz ardı edilerek patolojik N kategorisine göre sınıflama yapıldığında dağılım şu şekildeydi: pN1mi: 10, pN1: 29, pN2: 8, pN3: 7.



**Grafik 3. Meme Kanseri Hastalarının T Kategorisine Göre Dağılımı**

Patolojik değerlendirmesi ana bilim dalımızda yapılan 127 hastada tümör derecelendirmesi modifiye Bloom & Richardson sistemine göre yapılmıştı. Buna göre hastaların dağılımı: Derece 1: 6 hasta, derece 2: 70 hasta, derece 3: 46 hasta. İSDK tanısı alan 5 hastanın tümü yüksek dereceli İSDK olarak değerlendirilmişti.

Gen ekspresyon profili ile yapılarına benzer etkinlikte olduğu bildirildiği için hastaların moleküler alt tiplere göre sınıflanması; ER, PR, HER2 ve Ki-67 proliferatif indeksinin immünohistokimyasal değerlendirme sonuçları esas alınarak yapıldı. Buna göre; 116 hasta (%78,4) luminal, 17 hasta (%11,5) HER2+ ve 15 hasta (%10,1) üçlü negatif meme kanseri gruplarında sınıflandı (Grafik 4). Luminal meme kanseri grubundaki hastaların 70'inde Ki-67 proliferatif indeksi belirlenmediği için alt tiplene yapılamadı. Diğer 46 hastada Ki-67 proliferatif indeksi belirlenmişti; buna göre, hastaların 16'sı luminal A, 18'i luminal B grubunda yer aldı. Hormon reseptörlerine ek olarak HER2 de pozitif olduğu için geri kalan 12 hasta da luminal B grubuna konuldu.



**Grafik 4. Meme Kanseri Hastalarının Moleküler Alt Tiplere Göre Dağılımı**

#### 4.1.3. TEDAVİ UYGULAMALARI

Meme kanseri tanısı alan hastaların 15'ine kesici iğne biyopsisi ile tanı verilmişti; bunların cerrahi materyali ile ilgili bilgilere ulaşamadı. 55 hastaya parsiyel mastektomi, 57 hastaya basit veya modifiye radikal mastektomi yapılmıştı. 21 hastanın operasyonu dış merkezde yapılmıştı. Bunların patolojik değerlendirme sonuçlarına ulaşamadı; sadece 1 hastanın tümör tipi öğrenilebildi. Cerrahi tedavi sonrası 2 hasta (%1,3) aktif gözetime alınmış, herhangi bir adjuvan tedavi uygulanmamıştı. 18 hastaya (%12,2) adjuvan tedavi modalitelerinden sadece biri uygulanmıştı: 10 hasta hormonoterapi, 7 hasta kemoterapi, 1 hasta radyoterapi almıştı. Geri kalan 128 hastaya (%86,5) kombine edilmiş adjuvan / neoadjuvan tedaviler uygulanmıştı. Hormonoterapi, hedefe yönelik tedavi, kemoterapi ve radyoterapi gibi uygulanabilecek tedavi rejimleri esas alınarak ve aynı hasta için birden fazla tedavi seçeneğinin kullanılabilceği de göz önünde bulundurularak tedavi modaliteleri sınıflandırıldı. 4 tedavi seçeneğinden herhangi birinin tek başına ve diğerleriyle birlikte kullanıldığı gruplar oluşturuldu. Hormonoterapi alan 116, hedefe yönelik tedavi alan 25, kemoterapi alan 129, radyoterapi alan 87 hasta mevcuttu.



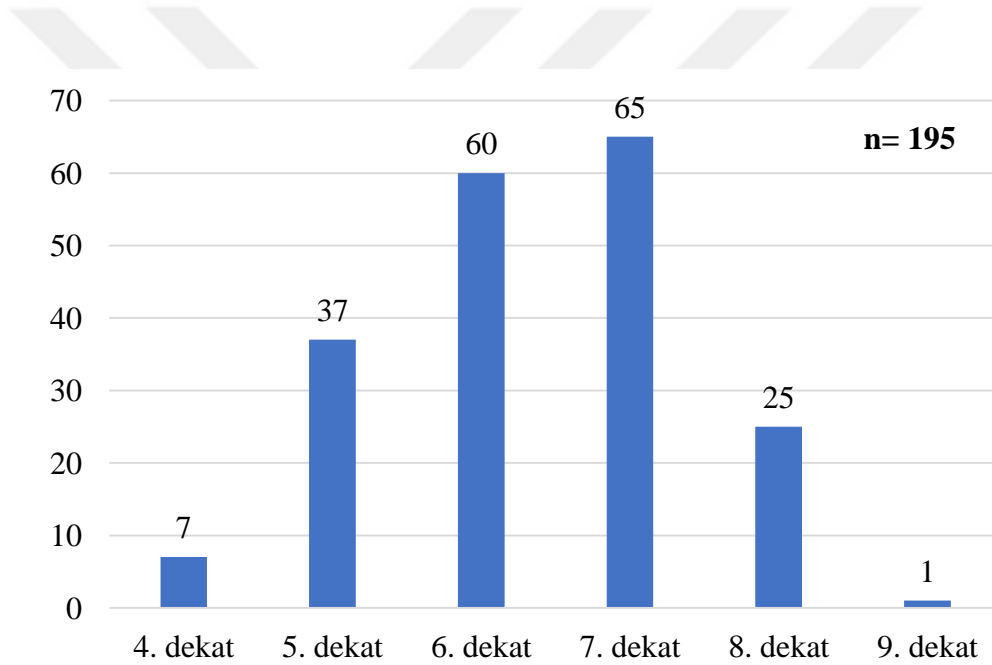
## 4.2. TİROİT NODÜLLERİNE AİT BULGULAR

### 4.2.1. KLİNİK BULGULAR

148 hastaya ait 195 adet nodül değerlendirildi. Bu nodüllerin 33'üne iki, 14'üne üç, 1'ine dört, 3'üne beş ve 1'ine altı kez İİA yapılmıştı. Toplamda 195 nodüle ait 276 tiroit İİA materyali incelendi. Tekrarlanan İİA'larda, yeterlilik ve sitopatolojik incelemede klinik önemine göre en anlamlı tanı dikkate alınarak 195 farklı nodüle ait veriler kaydedildi.

Olguların tiroit İİA yapıldığı andaki yaşları 33 ile 89 arasındaydı (Grafik 5). Yaş ortalaması 58,3; ortanca değer 59; standart sapma 9,8 bulundu.

Meme kanseri için adjuvan tedavinin başlangıç tarihi ile nodülün örneklenmesi arasında geçen zaman değerlendirildiğinde bu süre, erişilebilen olgularda, 1-300 ay arasında değişmekteydi.



**Grafik 5. Olguların İİA Esnasındaki Yaş Dağılımı**

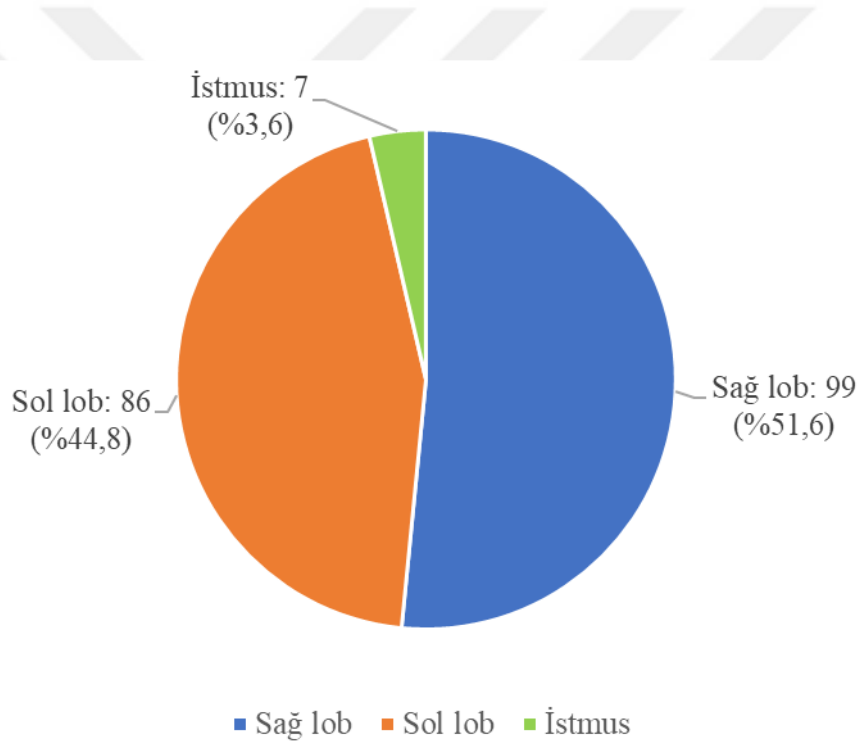
#### 4.2.2. SONOGRAFİK BULGULAR

Nodüllerin 99'u (%51,6) sağ lob, 86'sı (%44,8) sol lob, 7'si (%3,6) istmus yerleşimliydi; 3 nodülün yerleşim yeri bildirilmemişti (Grafik 6).

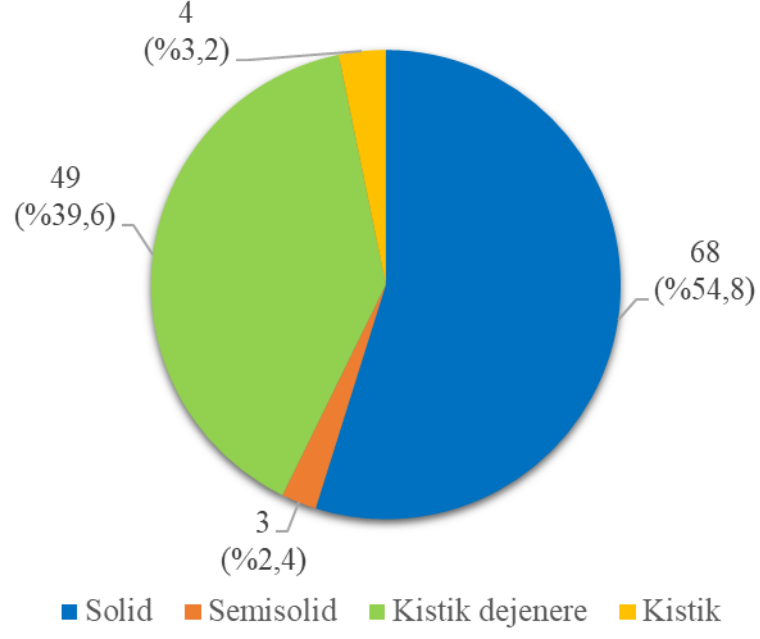
Sonografik incelemelere göre; 68 nodül (%54,8) solid, 3 nodül (%2,4) semisolid, 49 nodül (%39,6) kistik dejenere, 4 nodül (%3,2) pür kistik olarak değerlendirilmişti. Geri kalan 71 nodülün natürü ile ilgili bilgi, klinik istem formlarında bulunamadı (Grafik 7).

121 nodülün ekojenite verilerine ulaşılabildi: 69'u (%57) hipoeoik, 26'sı (%21,4) izoeoik, 13'ü (%10,8) hiperekoik ve diğer 13'ü (%10,8) mikst ekoik olarak değerlendirilmişti (Grafik 8).

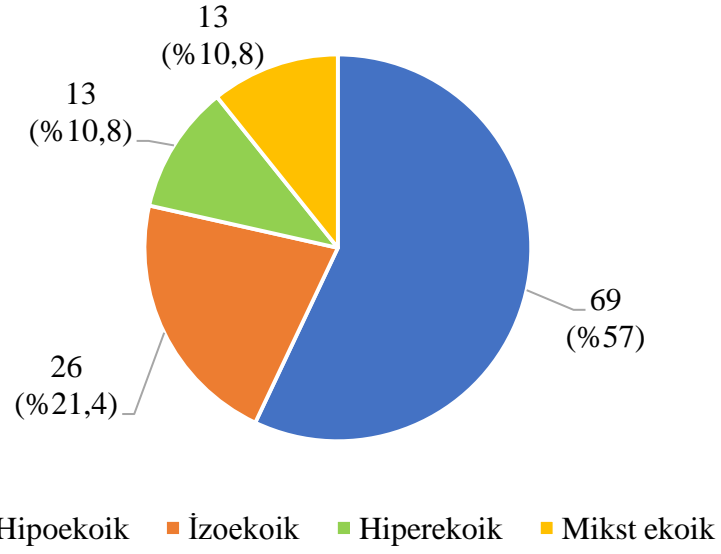
Nodüllerin natürü, ekojenitesi ve yerleşim yeri ile ilgili bilgiler Tablo 10'da verilmiştir.



**Grafik 6. Nodüllerin Yerleşim Yerlerine Göre Dağılımı**



**Grafik 7. Nodüllerin Natürlerine Göre Dağılımı**

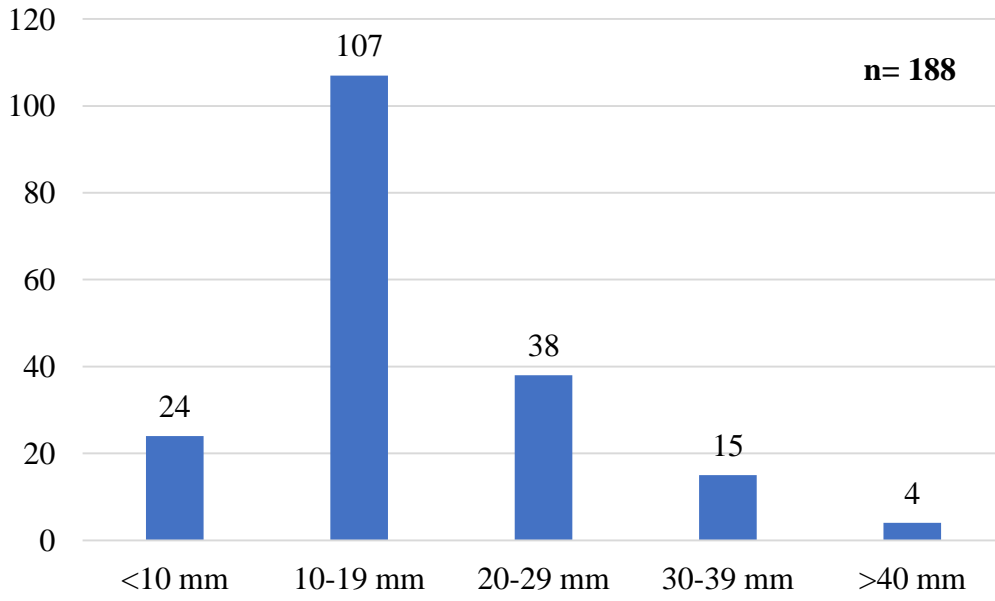


**Grafik 8. Nodüllerin Ekojenite Özelliklerine Göre Dağılımı**

**Tablo 10. Nodüllerin Sonografik Özellikleri**

Natür	Ekojenite	Yerleşim yeri				Toplam
		Sağ	Sol	İstmus	Bildirilmeyen	
<b>Solid</b> <b>(n: 68)</b>	Hipoekoik	19	13	1	0	33
	İzoekoik	7	4	1	0	12
	Hiperekoik	3	0	0	0	3
	Mikst ekoik	1	0	0	0	1
	Bildirilmeyen	8	8	2	1	19
<b>Kistik</b> <b>Dejenere</b> <b>(n: 49)</b>	Hipoekoik	3	5	1	0	9
	İzoekoik	4	4	0	0	8
	Hiperekoik	2	4	0	0	6
	Mikst ekoik	3	0	0	0	3
	Bildirilmeyen	9	12	1	1	23
<b>Semisolid</b> <b>(n: 3)</b>	Hipoekoik	0	0	0	0	0
	İzoekoik	0	0	0	0	0
	Hiperekoik	0	0	0	0	0
	Mikst ekoik	0	0	0	0	0
	Bildirilmeyen	2	1	0	0	3
<b>Kistik</b> <b>(n: 4)</b>	Hipoekoik	2	1	0	0	3
	İzoekoik	0	1	0	0	1
	Hiperekoik	0	0	0	0	0
	Mikst ekoik	0	0	0	0	0
	Bildirilmeyen	0	0	0	0	0
<b>Bildirilmeyen</b> <b>(n: 71)</b>	Hipoekoik	12	12	0	0	24
	İzoekoik	3	1	1	0	5
	Hiperekoik	3	1	0	0	4
	Mikst ekoik	3	6	0	0	9
	Bildirilmeyen	15	13	0	1	29

188 olguda nodül çapları ile ilgili bilgiye ulaşıldı; çaplar, 4-45 mm arasında değişmekteydi. Ortalama nodül çapı 16,5 mm, ortanca değer 15 mm, standart sapma 8,1 mm idi (Grafik 9). Geri kalan 7 olguda nodül çapı belirlenemedi.

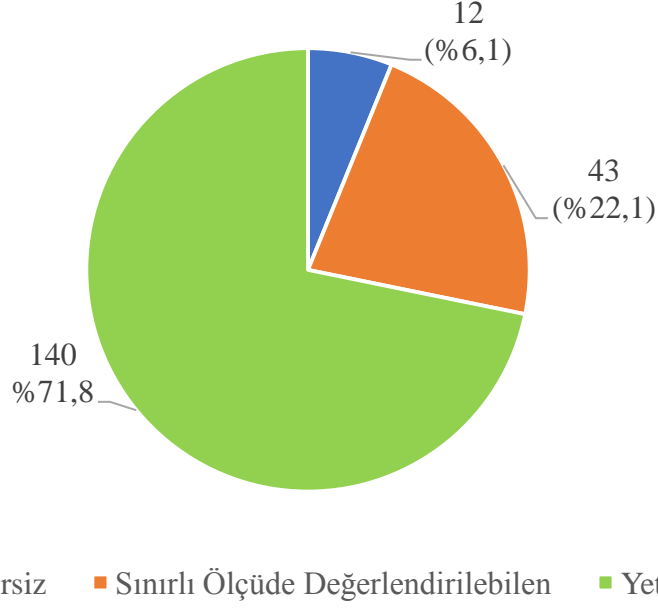


**Grafik 9. Tiroit Nodüllerinin Çapa Göre Dağılımı**

#### **4.2.3. TİROİT NODÜLLERİNE AİT SİTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRMELER VE TSRBS 2017 TANI KATEGORİLERİNİN ANALİZİ**

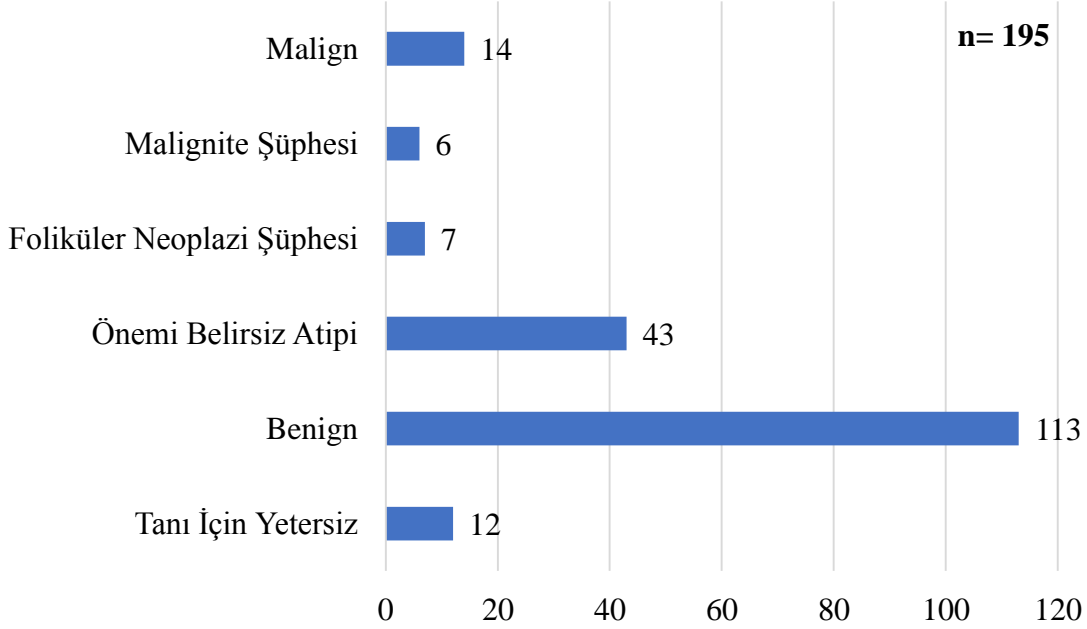
##### **4.2.3.1. GENEL BİLGİLER**

195 adet nodül TSRBS 2017 baz alınarak tekrar değerlendirildi. Yeterlilik kriterlerine göre, olguların 12'si (%6,1) yetersiz; 43'ü (%22,1) sınırlı ölçüde değerlendirilebilen; 140'ı (%71,8) yeterli olarak değerlendirildi (Grafik 10). Değerlendirmeyi sınırlayan en önemli faktörler; pıhtılaşma artefaktı, aspirasyon materyalinin preparasyonu sırasında oluşmuş kusurlar ve örneklenen lezyonal hücre miktarının kısıtlı olmasıydı.



**Grafik 10. Tiroit İİA Materyallerinin Yeterlilik Kriterlerine Göre Dağılımı**

Yeniden yapılan sitopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre nodüllerin TSRBS 2017 tanı kategorilerine göre dağılımı Grafik 11’de gösterilmiştir. Benign ve önemi belirsiz atipi kategorileri, sırasıyla, en kalabalık ilk iki grubu oluşturmaktaydı.



**Grafik 11. Nodüllerin TSRBS 2017 Tanı Kategorilerine Göre Dağılımı**

#### 4.2.3.2. TANI İÇİN YETERSİZ

Tanı için yetersiz olarak değerlendirilen 12 tiroit İİA materyalinin 10'unda örneklenmiş hücre miktarı TSRBS 2017'ye göre yeterlilik kriterlerini karşılamıyordu; 2 olguda ise hiç foliküler hücre örneklenmemişti.

Nodüllerin 7'si için hasta başı değerlendirme yapılmamıştı. Bu değerlendirmenin yapıldığı 5 olgunun 4'ünde klinikopatolojik korelasyon sağlanmadan, girişimi yapan hekimin inisiyatifi ile işlem sonlandırılmıştı. 1 olguda ise hasta ikinci girişimi tolere edemediği için tekrarlanmamıştı.

Sonografik incelemede 4 olgu solid, 1 olgu pür kistik olarak değerlendirilmişti; 7 olguda nodülün natürüne ait bilgi verilmemişti. Ekojenite özelliklerine göre 6 olgu hipoeoik, 3 olgu izoeoik, 1 olgu mikst ekoikti; diğer 2 olgu için bu konuda bilgi verilmemişti.

Bildirilen 11 olgu için ortalama nodül çapı 13,2 mm (4-42 mm) idi.

Meme kanseri için adjuvan / neoadjuvan tedaviye başlama anından nodüllerin örneklenmesine kadar geçen süre 1-156 ay arasında değişmekteydi.

Olguların 11'inde tedaviye cerrahi uygulamayla başlanmıştı; tanısı kesici iğne biyopsisi ile verilen 1 hastaya neoadjuvan kemoterapi sonrası mastektomi yapılmıştı.

Bu gruptaki olguların tamamında meme kanserinin klinik yönetimi çoklu tedavi modaliteleriyle sağlanmaktaydı. Bu kategorideki nodüllerin tümü KT, 8'i RT, 8'i HT ve 3'ü HYT tedavilerinin etkisine maruz kalmıştı. Tedavi kombinasyonları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Bu nodüllerle ilişkili meme kanserlerinin dağılımı şöyleydi: 8'i luminal, 3'ü HER2+ ve 1'i üçlü negatif meme kanseri.

**Tablo 11. Tanı İçin Yetersiz Kategorisinde Meme Kanseri İçin Uygulanan Adjuvan / Neoadjuvan Tedavi Modalitelerinin Olgulara Göre Dağılımı**

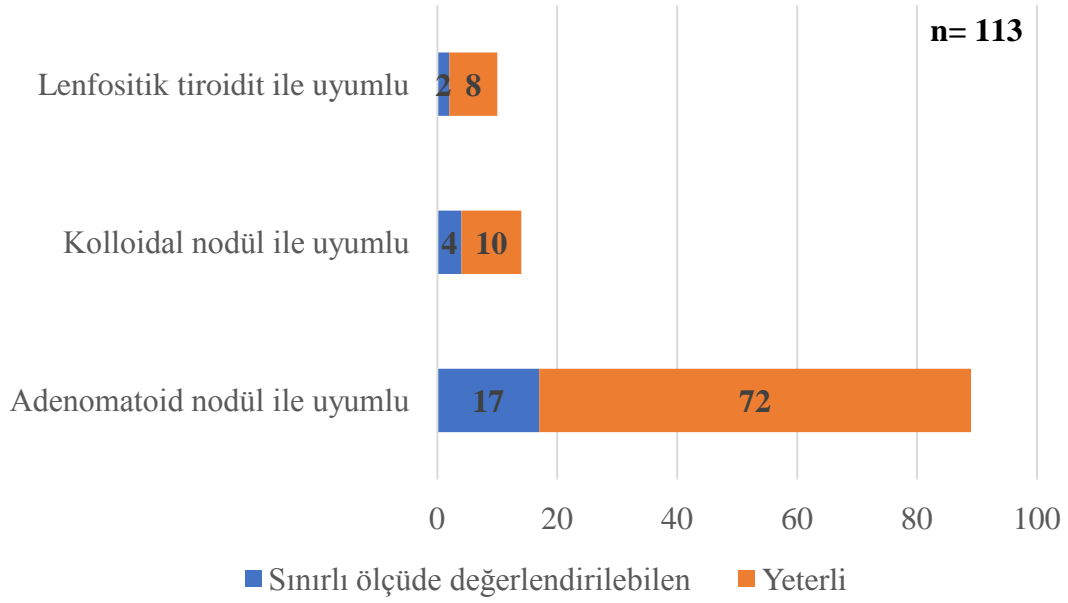
Tedavi Şekli	Olgular	
	Sayı	Yüzde (%)
HT+KT	3	25,0
HT+KT+RT	5	41,7
HYT+KT*	1	8,3
HYT+KT+RT	2	16,7
KT+RT	1	8,3

\*Kemoterapi tanı sonrası, neoadjuvan olarak uygulanmıştır.

#### 4.2.3.3. BENİGN

Yinelenen sitopatolojik inceleme sonucunda 113 olgu benign olarak kategorize edildi. Yeterlilik kriterlerine göre, bunların 90'ında materyal tanı için yeterliydi; 23'ünde preparasyon kusurları, değerlendirmeyi sınırlandırmıştı.

Benign kategorideki lezyonların alt sınıflamasında; 89 olgu adenomatoid nodül, 14 olgu kolloidal nodül, 10 olgu ise lenfositik tiroidit ile uyumlu olarak değerlendirildi (Grafik 12).



**Grafik 12. Benign Kategorideki Nodüllerin Alt Tanı Grubuna Göre Dağılımı**

Adenomatoid nodül olarak tanımlanan 89 olgu, eşlik eden ikincil değişiklikler açısından da incelendi. En sık rastlanan dejeneratif değişiklik ve fibrohyalinizasyon bulgularıydı. İkincil değişikliklere ait özellikler Tablo 12'de verilmiştir. Çeşitli ikincil değişiklikler Resim 1-3'te gösterilmiştir

Kolloidal nodül ve lenfositik tiroidit yönünde değerlendirilen olgularda da çeşitliliği ve sıklığı farklılık gösterse de benzer ikincil değişiklikler izlenmiştir (Tablo 12).



**Tablo 12. Benign Lezyonlarda Saptanan İkincil Değişiklikler**

		<b>Adenomatoid nodül (n: 89)</b>	<b>Kolloidal nodül (n: 14)</b>	<b>Lenfositik tiroidit (n: 10)</b>
<b>Dejeneratif değişiklik bulguları</b>	Var	54	6	1
	Yok	35	8	9
<b>Fibrohyalinizasyon bulguları</b>	Var	41	3	2
	Yok	48	11	8
<b>Reaktif epitelyal hücre değişikliği</b>	Var	17	4	2
	Yok	72	10	8
<b>Fonksiyonel aktif hücre komponenti</b>	Var	16	3	1
	Yok	73	11	9
<b>Onkositik metaplazi</b>	Var	8	0	10
	Yok	81	14	0
<b>Onkositoid değişim</b>	Var	2	1	-
	Yok	87	13	-
<b>Mikrofoliküler patern</b>	Var	8	0	0
	Yok	81	14	10
<b>Benign lenfoid hücre</b>	Var	8	0	10
	Yok	81	14	0

Benign kategorisinde değerlendirilen nodüllerin 78'inde (%69) İİA, hasta başı değerlendirme rehberliğinde yapılmıştı.

Sonografik özellikler analiz edildiğinde nodüllerin 31'i (%44,9) solid, 35'i (%50,7) kistik dejenere, 1'i (%1,5) semisolid, 2'si (%2,9) pür kistikti; nodüllerin 44'ü hakkında bilgi verilmemişti. Ekojenitelerine göre ise nodüllerin dağılımı şöyleydi: Hipoekoik: 36 (%57,2), izoekoik: 13 (%20,6), hiperekoik: 7 (%11,1), mikst ekoik: 7 (%11,1), ekojenitesiyle ilgili bilgi verilmeyen: 50.

Bildirilen 108 olguda ortalama nodül çapı 16,1 mm (6-42 mm) idi; 5 olguda çap bildirilmemişti.

Meme kanseri için adjuvan / neoadjuvan tedavinin başlangıcı ile nodülün örneklenmesi arasında geçen süre, bilinen olgular için, 1 ile 300 ay arasında değişmekteydi.

Benign kategorisinde yer alan olguların 89'unda tedavi doğrudan cerrahi uygulamayla başlanmıştı; tanısı kesici iğne biyopsisi ile verilen 2 hastada neoadjuvan kemoterapi sonrası mastektomi yapılmıştı.

Bu kategorideki 14 nodül tedavi modalitelerinden sadece birine maruz kalmıştı: 8'i HT, 5'i KT ve 1'i RT. Diğer nodüller, en az ikili olmak üzere, çoklu kombinasyonların etkisi altında kalmıştı. Tedavi kombinasyonları Tablo 13'te gösterilmiştir.

Bu nodüllerle ilişkili meme kanserlerinin dağılımı şöyleydi: 83'ü luminal, 17'si HER2+ ve 13'ü üçlü negatif meme kanseri idi.

**Tablo 13. Benign Kategorisinde Meme Kanseri İçin Uygulanan Adjuvan / Neoadjuvan Tedavi Modalitelerinin Olgulara Göre Dağılımı**

Tedavi Şekli	Olgular	
	Sayı	Yüzde
Aktif Gözetim	2	%1,8
HT	8	%7,1
KT	5	%4,4
RT	1	%0,9
HT + RT	10	%8,8
HT + KT*	26	%23,0
HYT + KT	2	%1,8
KT + RT	10	%8,8
HT + HYT + KT	1	%0,9
HYT + KT + RT	11	%9,7
HT + KT + RT*	32	%28,4
HT + HYT + KT + RT	5	%4,4

\*Gruplardaki 1'er hastaya kemoterapi, tanı sonrası neoadjuvan olarak uygulanmıştır.

#### 4.2.3.4. ÖNEMİ BELİRSİZ ATİPİ

Yeniden yapılan sitopatolojik değerlendirme sonucu ÖBA kategorisinde yer alan olgu sayısı 43'tü. Bunların çalışma grubundaki tüm olgulara oranı %22,1 idi. 25 olguda materyal tanı için yeterliydi; 18 olguda sitopatolojik değerlendirmeyi sınırlayan çeşitli faktörler mevcuttu. Bunların en önemlisi aspirasyon materyalinin bol kanla kontamine olması ve kalın yayılmasıydı.

Bilgisine ulaşılan 42 olguda ortalama nodül çapı 18 mm (7-43 mm) idi; 1 olguda çap bildirilmemişti. Sonografik zelliklerine göre; nodüllerin 18'i solid, 12'si kistik dejenere, 1'i pr kistikti; 12 olgunun natürü bildirilmemişti. Ekojenite zelliklerine göre nodüllerin dağılımı şöyleydi: 14' hipoeoik, 10' izoeoik, 5'i hiperekoik ve 3' mikst ekoikti; 11 olgu hakkında bilgi verilmemişti.

Bu kategorideki lezyonların TSRBS 2017'ye göre alt sınıflaması yapıldı. 15 olgu onkositik BA olarak değerlendirildi. Lezyonların hcreselliği belirgin olmasa da mevcut hücrelerin hemen tamamı onkositik hücre niteliğindeydi. Seçilebilir oranlarda olmak üzere, olguların 7'sinde büyük hücre, 4'nde kk hücre, 1'inde kombine büyük ve kk hücre displazisi mevcuttu; 3 olguda displazi görülmedi. Lezyonlar kolloidden fakir görünümdeydi (Resim 4).

Sitomorfolojik ve klinik özelliklerin korelasyonu ile 5 olgu neoplazi, 4 olgu benign foliküler nodül yönünde yorumlandı; diğer 6 olguda herhangi bir yorum için bulgular yeterli bulunmadı.

Onkositik BA'lar dışındaki 28 olgunun 21'inde hem yapısal, hem sitolojik atipi birlikte görüldü. Sadece sitolojik atipinin izlendiği 6 olgunun 3'nde belirgin, 2'sinde hafif derecede ancak yaygın, 1'inde fokal sitolojik atipi mevcuttu. 1 olguda da belirgin mikروفolikler patern ile karakterize yapısal atipi izlendi (Resim 5, 6).

Bu gruptaki BA olgularında da hasta yönetiminde klinisyen için yönlendirici olabilecek yorumlar yapıldı. Kolloidin miktarı ve niteliği yanı sıra; hücre popülasyonunun heterojen olması, dejeneratif değişiklik ve perifoliküler hyalinizasyon bulgularının varlığı gibi, daha çok benign natre işaret eden özelliklere bakıldı. Klinik bulgularla korelasyonu kurulabilen bu özelliklere sahip 9 nodül, öncelikle, benign foliküler nodül yönünde yorumlandı. Örneklenmiş hücre miktarı kısıtlı, fakat hücresel atipinin belirgin olduğu 4, monoton atipinin dikkati çektiği 3 nodülde neoplazinin dışlanamayacağı vurgulandı. 12 olguda herhangi bir yorum için bulgular yeterli bulunmadı.

Meme kanseri için adjuvan / neoadjuvan tedavinin başlangıcından nodülün örneklenmesine kadar geçen süre 1-204 ay arasında değişmekteydi.

BA kategorisinde yer alan olguların 38'inde meme kanseri için ilk aşamada cerrahi tedavi uygulanmıştı. Kesici iğne biyopsisi ile tanı verilen 3 hastaya neoadjuvan kemoterapi sonrası mastektomi yapılmıştı.

Bu kategorideki nodüllerden 2'si tedavi modalitelerinden sadece birine maruz kalmıştı. Diğer nodüller, en az ikili olmak üzere, çoklu kombinasyonların etkisine maruz kalmıştı. Tedavi kombinasyonları Tablo 14'te gösterilmiştir.

Bu nodüllerle ilişkili meme kanserlerinin dağılımı şöyleydi: 34'ü luminal, 6'sı HER2+, 3'ü üçlü negatif meme kanseri.

**Tablo 14. Önemi Belirsiz Atipi Kategorisinde Meme Kanseri İçin Uygulanan Tedavi Modalitelerinin Olgulara Göre Dağılımı**

Tedavi Şekli	Olgular	
	Sayı	Yüzde (%)
HT	1	2,3
KT	1	2,3
HT + RT	1	2,3
HT + KT	10	23,3
HYT + KT	2	4,7
KT + RT	2	4,7
HYT + KT + RT	3	7,0
HT + KT + RT*	19	44,2
HT + HYT + KT + RT*	4	9,3

\*Gruplardaki 1'er hastaya kemoterapi, tanı sonrası neoadjuvan olarak uygulanmıştır.

#### 4.2.3.5. FOLİKÜLER NEOPLAZİ ŞÜPHESİ

FNŞ kategorisinde, 4'ü onkositik hücreli FNŞ olmak üzere toplam 7 olgu mevcuttu. 6 olguda materyal yeterlilik kriterlerini karşılarken, 1 olgu örnekleme kusuruna bağlı olarak sınırlı ölçüde değerlendirilebildi. Bu olguda papiller tiroit karsinomunu düşündüren çekirdek özellikleri görülmüş olmakla birlikte bulgular, MŞ veya malign tanılar için yeterli değildi; FNŞ olarak değerlendirildi.

Sonografik özelliklerine göre; nodüllerin 4'ü solid, 2'si kistik dejenere idi; 1'inin natürü bildirilmemişti. Ekojenitelerine göre 4 nodül hipoekoik, 1 nodül hiperekoikti; 2 nodül hakkında bilgi verilmemişti. Nodül çapları 7 ile 33 mm arasında değişmekte olup ortalama çap 20,3 mm idi.

Sitopatolojik analizde, genellikle, lezyonların orta derecede hücreliliğe sahip ve mikrofoliküler kompleks gruplarla karakterize olduğu görüldü. Onkositik hücreli FNŞ olarak değerlendirilen 4 olgunun tümünde küçük hücre displazisi mevcuttu; 1 olguda büyük hücre displazisi de eşlik etmekteydi (Resim 7).

Meme kanseri için adjuvan / neoadjuvan tedavinin başlangıcı ile nodülün örnekleme arasında geçen süre 3 ile 108 ay arasında değişmekteydi.

FNŞ kategorisinde yer alan olguların 6'sına ilk aşamada, 1'ine neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi tedavi uygulanmıştı.

Bu gruptaki olguların tamamında meme kanserinin klinik yönetimi çoklu tedavi modaliteleriyle sağlanmaktaydı. Bu kategorideki nodüllerin tümü KT ve HT, 2'si RT, 1'i HYT tedavilerinin etkilerine maruz kalmıştı.

Bu nodüllerle ilişkili meme kanserlerinin tümü luminal tip meme kanseri grubunda yer almaktaydı.

#### **4.2.3.6. MALİGNİTE ŞÜPHESİ**

MŞ kategorisinde değerlendirilen 6 olgunun 4'ünde nodüllerin natürü ve ekojenitesi hakkında bilgi verilmemişti. Diğer 2 nodül semisoliddi; bunların biri hipoekoik, diğeri mikst ekoik karakterdeydi. Nodül çapları iki grupta toplanmıştı: 3 nodülde 10 mm; diğer 3 nodülde 15 mm idi.

Bu kategoride yer alan olguların tamamı papiller tiroit karsinomu şüphesi olarak değerlendirildi. Papiller tiroit karsinomu için karakteristik çekirdek özelliklerinin net seçilememesi veya bulguların tam tanımlayıcı olmaması sebebiyle olgular bu kategoriye konuldu.

Meme kanseri için adjuvan tedaviye başlama anından tiroitteki nodülün örneklenmesine kadar geçen süre 1-87 ay arasında değişmekteydi.

MŞ kategorisindeki olguların tümüne doğrudan cerrahi tedavi uygulanmıştı.

Bu gruptaki olguların tamamında meme kanserinin klinik yönetimi çoklu tedavi modaliteleriyle sağlanmaktaydı. Bu kategorideki nodüllerin tümü KT, 5'i HT, 2'si RT, 1'i HYT tedavilerinin etkisine maruz kalmıştı.

Bu nodüllerle ilişkili meme kanserlerinin 5'i luminal tip, 1'i HER2+ tip meme kanseri grubunda yer almaktaydı.

#### **4.2.3.7. MALİGN**

Bu kategoride yer alan 14 olgunun tamamı papiller tiroit karsinomu olarak değerlendirildi (Resim 9-13).

Sonografik özellikleri analiz edildiğinde olguların 11'inin solid, 1'inin kistik dejenere nitelikte olduğu görüldü. 2 olgunun natürüne ait bilgi verilmemişti. Ekojenitesi bilinen 9 olgunun 8'i hipoekoik, 1'i mikst ekoikti; diğer 5'inde bu özellik bildirilmemişti.

Nodüllerin çap ortalaması 18,2 mm (5-45 mm) idi.

Meme kanseri için adjuvan tedaviye başlandığı andan nodülün örneklenmesine kadar geçen süre 1-216 ay arasında değişmekteydi.

Malign kategoride yer alan olguların 12'sine ilk aşamada, 2'sine neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi tedavi uygulanmıştı.

Bu gruptaki olguların tamamında meme kanserinin klinik yönetimi çoklu tedavi modaliteleriyle sağlanmaktaydı. Tedavi kombinasyonları Tablo 15'te gösterilmiştir.

Bu nodüllerle ilişkili meme kanserlerinin dağılımı şöyledi: 11'i luminal, 1'i HER2+, 2'si üçlü negatif meme kanseri.

**Tablo 15. Malign Kategorisinde Meme Kanseri İçin Uygulanan Tedavi Modalitelerinin Olgulara Göre Dağılımı**

Tedavi Şekli	Olgular	
	Sayı	Yüzde (%)
HT	1	7,1
KT	1	7,1
HT + KT	5	35,8
KT + RT	1	7,1
HT + HYT + KT	1	7,1
HT + KT + RT*	4	28,7
HT + HYT + KT + RT*	1	7,1

\*Gruplardaki 1'er hastaya kemoterapi, tanı sonrası neoadjuvan olarak uygulanmıştır.

### 4.3. İMMÜNOSİTOKİMYASAL BULGULAR

Benign kategoride değerlendirilen ve hücre bloğuna erişilebilen 62 olgu mevcuttu. 53 olguda immünohistokimyasal olarak ER ekspresyonu araştırıldı. Diğer gruplarla grubun kendi içindeki ilişkileri görmek için 9 olguda ER'nin yanı sıra, p53 ve PTEN ekspresyonları da araştırıldı.

Sadece ER ekspresyonu araştırılan 53 olgunun 2'sinde ER için fokal, zayıf pozitiflik izlendi; diğer 51 olgu ER için negatifti. 3 immün belirleyicinin de çalışıldığı 9 olgunun 6'sı tümü için negatifti. Kalan 3 olguda p53 için immünreaktivite mevcuttu; bunların birinde ER için pozitiflik ve sitoplazmik PTEN kaybı da izlendi.

ÖBA kategorisinde değerlendirilen ve hücre bloğuna erişilebilen 21 olguda immünohistokimyasal olarak ER, p53 ve PTEN ekspresyonları araştırıldı. %23,8'i (n: 5)

onkositik ÖBA grubunda yer alan bu olguların 5'inde p53 için immünreaktivite izlendi. Bunların birinde ER için pozitiflik, bir diğerinde sitoplazmik PTEN kaybı da mevcuttu. 1 olguda sadece ER için pozitiflik görüldü (Tablo 16). Diğer 13 olgu (%68,4) her üç belirleyici için de negatifti.

**Tablo 16. ÖBA Kategorisinde Herhangi Bir Belirleyici İçin Pozitiflik Gösteren Olgular**

	ER	P53	PTEN kaybı	İleri Yorum
<b>Olgu 1</b>	+	-	-	Lenfositik tiroidit zemininde hiperplastik nodül
<b>Olgu 2</b>	-	+	-	Onkositik ÖBA
<b>Olgu 3</b>	-	+	-	Onkositik ÖBA
<b>Olgu 4</b>	-	+	-	Hiperplastik? Neoplastik?
<b>Olgu 5</b>	+	+	-	Ön planda Adenomatoid nodül
<b>Olgu 6</b>	-	+	sitoplazmik	Kısıtlı örnekleme sebebiyle ileri yorum yok

FNŞ kategorisinde bu belirleyiciler açısından araştırılan 3 olgunun 2'si her üçü için de negatifti; 1 olguda sadece p53 için immünreaktivite mevcuttu. ER ve PTEN için hiçbir olguda anlamlı sonuç elde edilemedi.

Malign kategorideki papiller tiroit karsinomu olarak değerlendirilen olguların 7'si bu belirleyiciler açısından araştırılabilir. 1 olguda sadece ER için, 2 olguda sadece p53 için pozitiflik mevcuttu. 1 olguda hem ER hem p53 için pozitiflik ve yanı sıra, PTEN için sitoplazmik kayıp izlendi. Diğer 3 olgu her üç belirleyici için de negatifti.

Tüm kategorilerdeki boyanma oranları ve yoğunlukları analiz edildiğinde hiçbir grupta hiçbir immün belirleyici için istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmedi.

#### 4.4. İSTATİSTİKSEL BULGULAR

##### 4.4.1. MEME KANSERLİ HASTALARDA SAPTANAN TİROİT NODÜLLERİNİN KONTROL GRUBUYLA KIYASLANMASI

Kontrol grubu olan 663 ve hasta grubu olan 195 nodüle ait örneklemler, ki-kare testi ile analiz edildiğinde, nodüllerin TSRBS tanı kategorilerinde dağılımından bağımsız olarak, kontrol grubu ve hasta grubu arasında %95 güven aralığında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı (p=0,040) (Tablo 17, 18).

**Tablo 17. Nodüllerin TSRBS Kategorilere Göre Dağılımı**

	Denek tipi		Total <sup>e</sup>
	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	
Grup <sup>a</sup> 1 Sayı	55	12	67
% (Grup içi) <sup>b</sup>	%82,1	%17,9	%100,0
% (Denek tipi) <sup>c</sup>	%8,3	%6,2	%7,8
% (Toplam) <sup>d</sup>	%6,4	%1,4	%7,8
2 Sayı	440	113	553
% (Grup içi) <sup>b</sup>	%79,6	%20,4	%100,0
% (Denek tipi) <sup>c</sup>	%66,4	%57,9	%64,5
% (Toplam) <sup>d</sup>	%51,3	%13,2	%64,5
3 Sayı	85	43	128
% (Grup içi) <sup>b</sup>	%66,4	%33,6	%100,0
% (Denek tipi) <sup>c</sup>	%12,8	%22,1	%14,9
% (Toplam) <sup>d</sup>	%9,9	%5,0	%14,9
4 Sayı	24	7	31
% (Grup içi) <sup>b</sup>	%77,4	%22,6	%100,0
% (Denek tipi) <sup>c</sup>	%3,6	%3,6	%3,6
% (Toplam) <sup>d</sup>	%2,8	%0,8	%3,6
5 Sayı	21	6	27
% (Grup içi) <sup>b</sup>	%77,8	%22,2	%100,0
% (Denek tipi) <sup>c</sup>	%3,2	%3,1	%3,1
% (Toplam) <sup>d</sup>	%2,4	%0,7	%3,1
6 Sayı	38	14	52
% (Grup içi) <sup>b</sup>	%73,1	%26,9	%100,0
% (Denek tipi) <sup>c</sup>	%5,7	%7,2	%6,1
% (Toplam) <sup>d</sup>	%4,4	%1,6	%6,1
Toplam Sayı	663	195	858
% (Grup içi) <sup>b</sup>	%77,3	%22,7	%100,0
% (Denek tipi) <sup>c</sup>	%100,0	%100,0	%100,0
% (Toplam) <sup>d</sup>	%77,3	%22,7	%100,0



<sup>a</sup>Gruplar TSRBS'deki orijinal sırasına göre kodlanmıştır (1- Yetersiz, 2- Benign, 3- ÖBA, 4- FNŞ, 5- MŞ, 6- Malign)

<sup>b</sup>% (Grup içi): İlgili kategorideki nodül sayısı / İlgili kategorideki total nodül sayısı

<sup>c</sup>% (Denek Tipi): İlgili kategorideki nodül sayısı / ait olduğu gruptaki toplam nodül sayısı (normalden sapmayı görebilmeyi kolaylaştıran değer)

<sup>d</sup>% (Toplam): İlgili kategorideki nodül sayısı / çalışma + kontrol gruplarındaki toplam nodül sayısı

<sup>e</sup>Total: İlgili kategorideki kontrol grubu + çalışma grubu toplamı

**Tablo 18. Kontrol Grubu ve Çalışma Grubu Kıyaslaması; Ki-Kare Analizi**

	Değer	SD*	P değeri
Pearson Ki-Kare Testi	11.673	5	0,040

\*Serbestlik Derecesi

Farkı yaratan grubun araştırılması için çalışma grubumuzdaki ve kontrol grubundaki ÖBA, FNŞ, MŞ ve *malign* kategorilerinde yer alan olgular, biyolojik açıdan riskli veya risk potansiyeli olan olgular olarak değerlendirilerek, “ÖBA ve ilerisi” kategorisinde tek grup halinde ele alındı. Bu birleştirme sonrası ki-kare testi ile analiz uygulandığında; *yetersiz*, *benign* kategorileri ve diğer 4 kategorinin birleştirilmesi ile oluşturulmuş 3 grup arasında p değerinin 0,040'tan 0,014'e değiştiği görüldü. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, bu analiz sonucunda kontrol grubu ile hasta grubu arasındaki anlamlı farkın arttığı gözlemlendi (Tablo 19).

**Tablo 19. Kontrol Grubu ve Çalışma Grubunun 3 Grup Halinde Kıyaslaması; Ki Kare Analizi**

	Değer	SD	P Değeri
Pearson Ki-Kare Testi	8.597	2	0,014

Tanısal grupların karşılaştırılması için yetersiz kategorisindeki olgular kapsam dışı bırakılarak aynı analiz tekrarlandığında, benign ile ÖBA ve ilerisi kategorilerin kıyaslamasında p değerinin 0,006'ya değiştiği görüldü. %99 güven aralığında, tanısal olgulara

göre, çalışma grubumuz ile kontrol grubu arasında ÖBA ve ilerisi kategoriler açısından anlamlı fark mevcuttu ( $p= 0,006$ ) (Tablo 20). Farkı yaratan kategorilerin analizi, kontrol grubu ve çalışma grubumuzdaki olguların dağılımına göre yapıldığında çalışma grubunda benign olarak değerlendirilen olgu oranının düştüğü, buna karşın ÖBA ve malign olarak değerlendirilen olgu oranının arttığı görüldü (Tablo 17). Bu değişimlerin, istatistiksel olarak anlamlı farkın sebebi olduğu düşünüldü.

**Tablo 20. Tanısal Olgular Esas Alınarak Benign ile ÖBA ve İlerisi Olarak Değerlendirilen Olguların Kıyaslanması; Ki-Kare Testi**

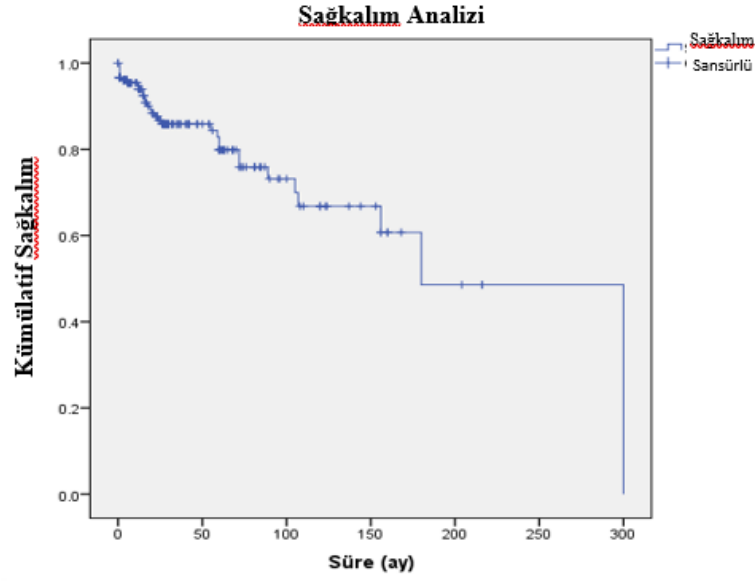
	Değer	SD	P Değeri
Pearson Ki-Kare Testi	7.542	1	0,006
Olgu Sayısı	791		

#### 4.4.2. MEME KANSERİ HASTALARINDA SAĞKALIM VE SAĞKALIMIN TİROİT NODÜLLERİYLE İLİŞKİSİNİN ANALİZİ

Çalışma grubumuzdaki hastaların ortalama sağkalım süreleri Kaplan-Meier testi ile analiz edildiğinde, ortalama sağkalım süresinin 194 ( $\pm 19$ ) ay olduğu bulundu. %95 güven aralığında yaşam süresi, 155-232 ay arası olarak hesaplandı (Tablo 21). Bu hastaların yaklaşık %50'sinin 200 ay ve üzerinde sağkalım süreleri hesaplanmakla birlikte, 175 ay civarında sağkalımda dramatik bir düşüş gözlemlendi (Grafik 13).

**Tablo 21. Ortalama Genel Sağkalım (ay)**

Ortalama Sağkalım Süresi				Median Sağkalım Süresi			
Ay	Standart Hata	%95 Güven Aralığı		Ay	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
		Alt Sınır	Üst Sınır			Alt Sınır	Üst Sınır
194,381	19,605	155,954	232,807	180,000	30,128	120,949	239,051



**Grafik 13. Meme Kanseri Hastalarında Genel Sağkalım (ay)**

TSRBS'ye göre sınıflandırılan nodüllerden yetersiz kategorisinde yer alan olgular kapsam dışı bırakılarak benign kategoridekiler ile ÖBA ve ilerisi kategorilerdekilerin ortalama sağkalım süreleri Kaplan-Meier testi ile analiz edilmiştir.

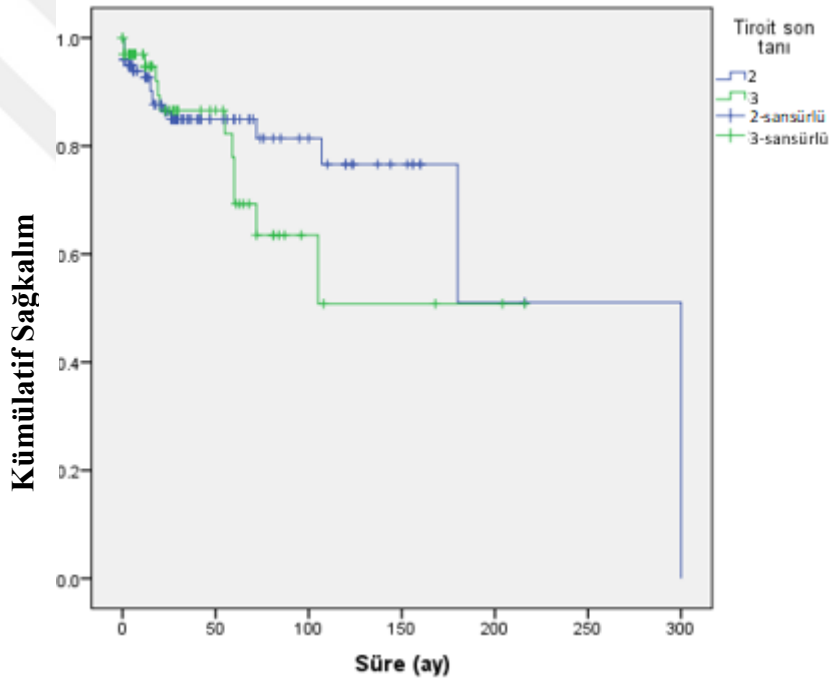
Tiroit nodülünün tanısı benign olan olgular için ortalama sağkalım süresi 208 ( $\pm 29$ ) ay bulundu. %95 güven aralığında yaşam süresi; 151-265 ay arası olarak hesaplandı (Tablo 22). Bu hastaların yaklaşık %50'sinin 200 ay ve üzerinde sağkalım süreleri hesaplanmakla birlikte, 175 ay civarında sağkalımda dramatik bir düşüş gözlemlendi (Grafik 14).

Tiroit nodülünün tanısı ÖBA ve ilerisi olan hastalar birlikte değerlendirildiğinde bu grup için ortalama sağkalım süresi 139 ( $\pm 18$ ) ay bulundu. %95 güven aralığında yaşam süresi; 102-176 ay arası olarak hesaplandı (Tablo 22). Bu hastaların yaklaşık %50'sinin 100 ay ve üzerinde sağkalım süreleri hesaplanmakla birlikte, 50 ay civarında sağkalımda dramatik bir düşüş gözlemlendi (Grafik 14).

**Tablo 22. Meme Kanseri Hastalarında Benign ile ÖBA ve İlerisi Kategorilerinin Sağkalm Analizi (ay)**

Tanı Kategorisi	Ortalama Sağkalm Süresi			
	Ay	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
2 (Benign)	208,591	29,088	151,579	265,602
3 (ÖBA ve İlerisi)	139,202	18,855	102,246	176,159
Toplam	203,210	20,095	163,825	242,595

**Sağkalm Analizi**



**Grafik 14. Meme Kanseri Hastalarında Benign ile ÖBA ve İlerisi Kategorilerinin Sağkalm Analizi (ay)**

Benign ile ÖBA ve ilerisi kategoriler arasında sağkalm süreleri farklılık göstermekle birlikte bu iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,386$ ) (Tablo 22).

**Tablo 23. Benign ile ÖBA ve İlerisi Kategorisinde Değerlendirilen Olguların Sağkalm Yönünden İki Grup Halinde Kıyaslaması; Mantel-Cox Testi**

	Ki-Kare	SD	P Değeri
Log Rank (Mantel-Cox) Testi	0,752	1	0,386

#### 4.4.3. MEME KANSERİNİN MOLEKÜLER ALT TİPLERİNİN VE BU ALT TİPLERE GÖRE BELİRLENEN ADJUVAN TEDAVİ AJANLARININ TİROİT NODÜLLERİ İLE İLİŞKİLERİNİN ANALİZİ

148 hastaya ait 195 tiroit nodülü değerlendirmeye alındığında, her nodülün birbirinden bağımsız gelişmiş lezyonlar olduğu düşünülerek, tedavilerin nodüller üzerindeki etkisi nodül sayısı baz alınarak araştırıldı.

Adjuvan tedavi süresinin tiroit nodülünün boyutuna etkisi analiz edildi. Tedavi süresi ile nodül boyutu arasında negatif yönlü çok zayıf, istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon mevcuttu ( $r=-0.092$ ,  $p=0.221$ ).

Tanı için yetersiz kategorisinde değerlendirilen tiroit nodülleri kapsam dışı bırakılıp kalan olgular benign ile ÖBA ve ilerisi olarak 2 gruba ayrıldı. Meme kanserlerinin moleküler alt tip gruplarındaki tiroit lezyonlarının tanı kategorilerine göre dökümü yapıldı. Tiroit lezyonlarının meme kanseri tipleri ile ilişkisini değerlendirmek için gruplar birbiriyle karşılaştırıldı. Ayrıca, kanser gruplarındaki tiroit lezyonu dağılımı kontrol grubuyla da karşılaştırıldı.

Meme kanserlerinin moleküler alt tip gruplarındaki tiroit lezyon spektrumunun kanser tipi ile ilişkisinin olup olmadığını inceleyebilmek için ki-kare testi ile analiz yapıldı ve istatistiksel anlam gözlenmedi (Ki-kare= 1.789, SD=3,  $p= 0.617$ ) (Tablo 24).

**Tablo 24. Meme Kanserinin Moleküler Alt Tipi ile Tiroit Nodülünün Sitopatolojik Tanısının Kıyaslanması; Ki-Kare Testi**

	Değer	SD	P Değeri
Pearson Ki-Kare Testi	1.789	3	0,617
Olgu Sayısı	183		

HER2+ meme kanserleri ile hormon reseptörüne ek olarak HER2 pozitifliği de izlenen luminal B grubu meme kanserleri, tiroit lezyonlarının dağılım spektrumu açısından ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. Bu iki grup arasında istatistiksel anlam görülmedi ( $p= 0,601$ ) (Tablo 25).

**Tablo 25. HER2+ Grup ile HER2 Pozitifliği Sebebiyle Luminal B Kabul Edilen Olguların Kıyaslanması; Ki-Kare Testi**

	Değer	SD	P Değeri
Pearson Ki-Kare Testi	0.273	1	0,601
Olgu Sayısı	137		

Moleküler alt tip olarak luminal ile HER2+ meme kanseri grupları tiroit lezyonlarının dağılım spektrumu açısından birbiri ile ki-kare testi kullanılarak kıyaslandı. Ki-kare test sonucuna göre Luminal ile HER2+ grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,483$ ) (Tablo 26).

**Tablo 26. Luminal Grup ile HER2+ Gruptaki Nodüllerin Kıyaslanması; Ki-Kare Testi**

	Değer	SD	P Değeri
Pearson Ki-Kare Testi	0.492	1	0,483
Olgu Sayısı	162		

Luminal grup ile üçlü negatif grup tiroit lezyonlarının dağılım spektrumu açısından ki-kare testi kullanılarak kıyaslanmış; arada anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,339$ ).

Meme kanserlerinin moleküler alt tip gruplarındaki tiroit lezyonlarının, tanı kategorisine göre birbirleriyle kıyaslanmasında istatistiksel anlam bulunmadı. Bunun üzerine bu gruplar, çalışma grubumuz ve kontrol grubu arasındaki tiroit lezyonlarının tanı kategorisine göre dağılımındaki anlamlı farkı araştırmak üzere, kontrol grubu ile kıyaslandı. Kontrol grubu ile luminal tip meme karsinomu grubundaki tiroit lezyonları tanı kategorisine göre dağılım spektrumları açısından birbiri ile ki-kare testi kullanılarak kıyaslandı. Ki-kare test sonucuna göre kontrol grubu ile Luminal grup arasında %99 güven düzeyinde anlamlı fark bulundu ( $p=0,006$ ) (Tablo 27).

**Tablo 27. Kontrol Grubu ile Luminal Grupta Yer Alan Olguların Sitopatolojik Tanılar Açısından Karşılaştırılması; Ki-Kare Testi**

	Değer	SD	P Değeri
Pearson Ki-Kare Testi	7.422	1	0,006
Olgu Sayısı	745		

Kontrol grubu olan 663 olgu ile HER2+ grubuna ait tiroit lezyonları tanı kategorisine göre dağılım spektrumu açısından birbiri ile ki-kare testi kullanılarak kıyaslandı. Analiz sonucuna göre, kontrol grubu ile moleküler alt tip HER 2 grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,633$ ) (Tablo 28).

**Tablo 28. Kontrol Grubu ile HER2+ Grubun Kıyaslanması; Ki-Kare Testi**

	Değer	SD	P Değeri
Pearson Ki-Kare Testi	0.228	1	0,633
Olgu Sayısı	633		

Kontrol grubundaki 663 olgu, “üçlü negatif” gruptaki tiroit lezyonlarının tanı kategorisine göre dağılım spektrumu açısından birbirleriyle Fisher Exact Test kullanılarak kıyaslandı. “Üçlü negatif” olguların %80’inin bazal benzeri moleküler alt grupta yer aldığı düşünülerek, bu analizin moleküler alt tip olarak bazal benzeri meme kanseri tanı hastalardaki tiroit lezyonlarının dağılım spektrumunu da, benzer düzeyde temsil edebileceği düşünüldü. Analiz sonucuna göre, kontrol grubu ile üçlü negatif grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=1,000$ ) (Tablo 29).

**Tablo 29 Kontrol Grubu ile Üçlü Negatif Grubun Kıyaslanması; Fisher Exact Test**

	Değer	SD	P Değeri	P Değeri
Pearson Ki-Kare Testi	0.000	1	0,989	
Fisher Exact Test				1,000
Olgu Sayısı	626			

Meme kanseri tedavisinde kullanılan ajanlar ile tanısal olgular arasında korelasyon durumu incelendi. Bu inceleme yapılırken benign ile ÖBA ve ilerisi kategorisindeki olgular analize alındı. Meme kanseri için uygulanan tedavi protokolleri, aktif gözetime alınmış 2 hasta dışında HT, HYT, KT ve RT idi. Bu tedavi protokolleri tek başına kullanılabildiği gibi, farklı kombinasyonlar şeklinde de kullanılabilmekteydi.

Tedavi kombinasyonlarının nodüllerin tanı spektrumundaki dağılımına etkisini görmek amaçlanarak bu kombinasyonlar tanısal kategoride yer alan tüm nodüller için

kategorize edildi. Bu kombinasyonlara göre nodül tanı spektrumundaki dağılım hem grup içerisinde hem de kontrol grubuyla Ki-Kare bağımsızlık testi ve varsayımın sağlanamadığı durumlarda Fisher Exact test ile analiz edildi (Tablo 30).

**Tablo 30. Tanısal Kategorilerde Yer Alan Nodüllerin Maruz Kaldığı Tedavi Protokollerinin Analizi**

Tedavi Protokolü	Olgu Sayısı	Uygulanan İstatistiksel Analiz Metodu	P Değeri
Aktif Gözetim	2	Fisher Exact Test	1,000
HT <sup>a</sup>	10	Fisher Exact Test	0,735
RT <sup>a</sup>	1	Fisher Exact Test	1,000
KT <sup>a</sup>	7	Fisher Exact Test	1,000
HT + RT <sup>a</sup>	11	Fisher Exact Test	0,304
HT + KT <sup>a</sup>	48	Pearson Ki-Kare Testi	<b>0,007</b>
HYT + KT <sup>a</sup>	5	Fisher Exact Test	0,135
KT + RT <sup>a</sup>	13	Fisher Exact Test	1,000
HT + HYT +KT <sup>a</sup>	3	Fisher Exact Test	0,189
HYT + KT + RT <sup>a</sup>	14	Fisher Exact Test	0,768
HT + KT + RT <sup>a</sup>	59	Pearson Ki-Kare Testi	<b>0,003</b>
HT + HYT + KT + RT <sup>a</sup>	10	Fisher Exact Test	0,153
Tedavisinde HT Olanlar <sup>b</sup>	141	Pearson Ki-Kare Testi	0,298
Tedavisinde HYT Olanlar <sup>b</sup>	32	Pearson Ki-Kare Testi	0,761
Tedavisinde RT Olanlar <sup>b</sup>	108	Pearson Ki-Kare Testi	0,475
Tedavisinde KT Olanlar <sup>b</sup>	159	Pearson Ki-Kare Testi	<b>0,005</b>

<sup>a</sup> (Her nodül için ayrı analiz edilmiş tedavi protokolleri): Tanısal kategorilerde yer alan nodüllerin maruz kaldığı tedavi rejimlerinin analizi yapılarak tedavi kombinasyonlarına göre gruplanmış; 11 farklı tedavi rejiminin arasında istatistiksel anlamın araştırılması amaçlanmıştır.

<sup>b</sup> (Her nodül için, tedavi protokolleri içerisinde spesifik bir ajana tek başına veya kombine halde maruziyet durumu): Nodüllerin maruz kaldığı tedavi ajanları arasında



**tek başına veya kombinasyon halinde ilgili tedavinin kullanıldığı gruplar, bu ajana hiç maruz kalmayan olgularla kıyaslanarak ilgili grubun istatistiksel anlamının araştırılması amaçlandı.**

Tedavi modaliteleri analiz edildiğinde anlamlı bulunan gruplar, moleküler alt tip için yapılan analizdekine benzer olarak meme kanseri tanısının tek başına gösterdiği anlam düzeyinde seyretmekteydi. HT, HYT, KT ve RT adjuvan / neoadjuvan tedaviyi oluşturan ana gruplardır. Tedavilerin etkisini araştırmak için bu 4 gruptan bir tedaviyi tek veya kombinasyon şeklinde alan hastalar, o tedaviye hiç maruz kalmamış olgularla kıyaslandı. Bu analiz her ana tedavi şekli için yapıldı (HT alanlar ile hiç HT almamış olgular, HYT alanlarla hiç HYT almamış olgular, KT alanlarla hiç KT almamış olgular, RT alanlarla hiç RT almamış olgular). Bu analizde KT alan olgularla almayanların kıyaslanmasında tiroit nodüllerinin son tanılarına göre dağılım spektrumu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,005$ ). HT, HYT ve RT için alan ve almayan grup arasında fark bulunmadı.

KT alan grubun almayanlarla tiroit nodüllerinin tanısına göre kıyaslanmasında elde edilen %99 güven aralığında anlamlı farkın KT alan olguların büyük oranda çalışma grubunu temsil ediyor olmasından kaynaklandığı düşünüldü. KT alan ve tiroit nodülü tanısız olan 159 olgu, tüm çalışma grubundaki tanısız 183 olgunun büyük kısmını oluşturuyordu. Grupların istatistiksel analizleri detaylı incelendiğinde; örneklem sayısının yüksek olduğu gruplarda farkın anlamlı çıkması, spesifik bir tedaviyi ya da kombinasyonunu alan ve almayan olguların arasında fark olmaması, gibi faktörler de göz önüne alındığında istatistiksel anlam, tedavi rejimine değil meme kanserinin varlığına atfedildi.

Meme kanserli hastalardaki tiroit nodüllerinin değerlendirmesine ait sonuçlar analiz edildiğinde çeşitli parametrelerde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuş olmakla birlikte, diğer tüm faktörlerden bağımsız olarak meme kanserinin varlığı, biyolojik açıdan daha riskli nodüllerin gelişmesine sebep olan ana faktör olarak belirlendi.

## 5. TARTIŞMA

Meme kanseri, genellikle memenin terminal duktal lobüler ünitesinden kaynaklanır ve büyük çoğunluğunu invaziv karsinom, özel olmayan tip oluşturur. Kadınlarda en sık görülen malignitedir (1).

Meme kanseri heterojen bir tümör grubu olup sınıflaması için histomorfolojik alt tip, tümör derecesi, tümör evresi, moleküler alt tip, reseptör durumu gibi farklı parametreler kullanılmaktadır. Bu farklı sınıflandırmalardan tümör derecesi, tümör evresi, histomorfolojik alt tip gibi bazıları, prognostik öngörü sağlamaktadır. Reseptör durumu gibi parametreler ise zayıf prognostik, ancak tedavi yanıtını belirlemek için kuvvetli prediktif özelliklerdendir(64).

Meme kanseri tanılı hastaların tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektiren kompleks bir süreçtir. Cerrahi girişim, neoadjuvan terapi için aday olmayan hastalarda genellikle tedavinin ilk basamağını oluşturur. Cerrahi sonrası RT, KT, HT veya HYT gibi tedavi seçeneklerinden uygun kombinasyon seçilerek kişiye özel terapi uygulanmaktadır. Bu tedavilerin yan etkilerinin ve uzun dönem etkilerinin yönetimi, hastanın nüks ve/veya metastaz açısından taranması da hasta yönetimi açısından kritik önem teşkil etmektedir (3).

Meme kanseri, çok sayıda risk faktörü ve genetik faktörle ilişkilendirilmiştir. Tedavi skalası ve opsiyonları da oldukça geniştir. Bu kompleks etyoloji ve genetik temel sebebiyle birçok farklı kanserle ortak temeli taşıması mümkündür. Ayrıca meme kanserinin tedavisinde kullanılan tamoksifen, kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi ajanlarının da kanser gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir. Meme kanserinin kadınlarda en sık görülen malignite olduğu ve kadınlardaki yüksek oransal dağılım özelliği de göz önünde bulundurulduğunda meme kanserine eşlik eden ikincil maligniteler de söz konusu olabilmektedir (4).

Tiroit nodülleri palpabl veya non-palpabl olabilirler. Palpabl tiroit nodüllerine normal popülasyonda %4-7 arasında rastlanırken, radyolojik olarak ve otopsi serilerinde tiroitte nodül saptanma oranı %19-67 arasında değişmektedir (5,30,90). İİA endikasyonu olan nodüllerde ana hedef malignitenin ekartasyonudur.

Tiroit kanserinin insidansı son yıllarda belirgin oranda artmıştır. Bu artışa rağmen mortalite oranı en düşük kanserlerdendir. Tiroit kanserinin 2019 sonunda kadın popülasyonda en sık üçüncü kanser olacağı öngörülmektedir (1,4).

Tiroit kanserinin insidansındaki bu artış etyolojik bir faktöre bağlanamamıştır. Bu kanser için tek iyi bilinen faktör, özellikle çocukluk çağında maruz kalınan iyonize radyasyondur (15). Guatr ve tiroitte nodül varlığı da tiroit kanseri için artmış riskle ilişkilendirilmiştir. Obezite, sigara kullanımı, gibi ek faktörlerin de tiroit kanseri etyolojisinde

rol oynadığı düşünülmektedir. Ne var ki insidanstaki artış, bu faktörlerin hiçbirisi ile açıklanamayacak kadar belirgindir. Tiroit nodüllerinin tanısı için altın standart olan İİA'nın günlük uygulamaya girmiş, oldukça ucuz ve erişilebilir bir yöntem olması ve sık kullanılması insidanstaki bu artışın sebebi olarak gösterilmektedir (91).

Tiroit kanseri ve meme kanserinin kadınlarda görülen en sık malignitelerden olmaları, bu iki malignitenin birbirine eşlik edebilmesini de görece sık hale getirmiştir.

Primer meme kanseri olan hastaların takibinde radyolojik yöntemlerle veya tüm vücut taramasında insidental olarak tiroit nodüllerine rastlanabilmekte ve bu durum klinik yönetim açısından endişe verici olabilmektedir. Daha önceden bilinen nodülü olmayan hastada önerilen klinik yönetim normal popülasyona göre farklı olmasa da genellikle ikincil malignite veya metastaz olasılığını dışlamak için bu nodüllere İİA yapılmaktadır.

Tiroit İİA'nın tarihçesi 10. yüzyıla kadar uzansa da İİA yöntemi ve laboratuvarlar arasındaki raporlama farklılıkları sebebiyle 1950'li yıllara kadar yaygın kabul gören bir yöntem olmamıştır. Laboratuvarlar arasındaki raporlama farklılıklarının da hasta yönetiminde aksamalara sebep olduğu görülmüş, TSRBS'nin yayınlanması ile birlikte ortak terminolojik dil oluşturularak bu karışıklıkların önüne geçilmesi amaçlanmıştır (7,56).

TSRBS'ye göre 6 ana tanı kategorisi vardır. Bu kategorilerin her biri için önerilen kullanım oranı bildirilmiş, malignite riski hesaplanmış ve klinik yönetim şekli belirlenmiştir (Tablo 2, 3) (7).

Literatürde meme ve tiroit kanseri ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Meme kanseri tanılı hastalarda tiroit kanserinin; aynı şekilde tiroit kanseri tanılı hastalarda da meme kanserinin beklenenden yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çift yönlü ilişkinin muhtemel sebepleri olarak primer tümör için uygulanan tedavinin (KT veya RT) diğer organa etkisi, tümorogenezde ortak genetik temel, östrojenik etki, çevresel ve yaşam tarzıyla ilişkili faktörler gibi varsayımlar öne sürülmüş olsa da ana sebep hala bilinmemektedir (92–95).

Çalışmamızda primer meme kanseri sebebiyle takipli hastalardaki tiroit nodülleri TSRBS 2017'ye göre sınıflandırılarak, tüm kategorilere göre belirlenen özellikler çerçevesinde analiz edildi. Yaş dağılımı, nodülün sonografik özellikleri ve cinsiyet gibi faktörler gözetilerek ek hastalığı olmayan 663 olgu kontrol grubu olarak seçildi.

Çalışma grubumuzdaki hastalar kontrol grubuyla kıyaslanarak TSRBS kategorilerinde anlamlı fark olup olmadığı istatistiksel olarak araştırıldı. Ayrıca moleküler alt tip, kullanılan tedavi ajanları gibi faktörler de sınıflandırılarak kendi içinde ve kontrol grubuyla kıyaslandı. Bu parametrelere göre anlamlı fark olup olmadığı istatistiksel olarak analiz edildi.

Kontrol grubu, çalışma grubumuz ile ana tanısal kategorilerin dağılımı açısından incelendiğinde; benign olarak sınıflanan olgu oranının %66,4'ten %57,9'a düştüğü görüldü. Buna karşın ÖBA ve malign olarak sınıflanan olgu oranının sırasıyla %12,8'den %22,1'e ve %5,7'den %7,2'ye arttığı görüldü. Diğer kategoriler açısından anlamlı fark izlenmedi (Tablo 17).

TSRBS verilerine ve önerilerine göre grup dinamikleri analiz edildiğinde kontrol grubu için tüm kategorilerin oranı TSRBS verileri ile uyum göstermektedir. Kontrol grubunda ÖBA kategorisinde değerlendirilen olgu oranı (%12,8), önerilenden (%10) hafif yüksektir. TSRBS'nin önerilen oranın aşıldığı laboratuvarlara önerdiği en önemli iç kalite kontrol mekanizması; ÖBA tanısı verilen olgu sayısının *malign* tanısı verilen olgu sayısına bölünmesiyle elde edilen sonucun 3'ün altında olması gerektiğidir. Bu değer, kontrol grubumuz için bu oranın altındadır.

Çalışma grubumuz için kategorilerin oranı değerlendirildiğinde ÖBA dışındaki tüm kategoriler TSRBS ile paralellik göstermektedir. ÖBA kategorisi için TSRBS'nin esas aldığı çalışmalarda %1-22 arasında bir dağılım mevcuttur. Çalışma grubumuzdaki ÖBA oranı %22,1 olup bu aralığın dışında yer almaktadır.

6 ana tanı kategorisine göre dağılım özellikleri kıyaslandığında; çalışma grubumuzdaki 195 olguyla, kontrol grubu arasında tanı kategorisinden bağımsız olarak anlamlı ilişki bulundu (Tablo 18, 19). Bu farkı yaratan grubun araştırılması için tanısal nodüller baz alınarak ikinci bir istatistiksel analiz yapıldı. Kalan 5 tanısal kategori *benign* ile *ÖBA ve ilerisi* olarak ayrıldı. Bu iki grup arasında analiz yapıldığında istatistiksel anlamanın arttığı (p değeri için 0,040'tan 0,006'ya) görüldü.

Çalışmamızda meme kanseri tanılı hastalardaki tiroit nodüllerinin sitomorfolojik analizinde ve sınıflamasında, *ÖBA ve ilerisi* kategorisinde sınıflanan nodüllere daha yüksek oranda rastlandığı görüldü.

Literatürde meme kanseri ile tiroit kanserinin çift yönlü olarak birbirlerini etkilediği ve sıklıklarının arttığını belirten yayınlar mevcuttur; ancak hiçbiri, bunu sitopatolojik değerlendirmeyi esas alarak yapmamıştır.

Bu çalışmalarda histopatolojik inceleme sonucunda verilen tanı (kanseri var/yok) veya kanseri veri bankalarındaki değerler baz alınmıştır. Sitopatolojik incelemede, histopatolojik tanıdan farklı olarak gri zon lezyonları da mevcuttur. Tiroiddeki malign olguların dışında, natürü belirsiz gri zondaki bu lezyonların biyolojisi ve karsinogeneze giden süreçteki moleküler alt yapısı birlikte incelenerek meme kanseriyle ilişkisinin bu sayede, daha geniş bir grupta araştırılabileceği düşünüldü.

Kuo ve arkadaşları meme kanseri ile takipli hastalarda tiroitte malignite saptanması durumunda foliküler karsinomun, Lal ve arkadaşları ise papiller karsinomun en sık histolojik tip olduğunu bildirmişlerdir (94,96). Literatürdeki çalışmaların çoğu, Lal ve arkadaşlarının çalışmasını destekler nitelikte bulunmuştur. Grubumuzda *malign* ve MŞ kategorisinde değerlendirilen olguların tümü papiller tiroit karsinomu ile uyumluydu. Grubumuzun sonuçları literatürle uyumlu olarak değerlendirildi.

Meme kanseri için grubumuzdaki sağkalım süreleri ve oranları literatür ile uyumluydu. Yaş, meme kanseri moleküler alt tipi, tiroit nodül boyutu ve tanısı bağımsız değişkenler olarak kabul edilip ölüm durumu karar ağacı analiz metoduyla incelendiğinde en kötü sağkalım literatür ile uyumlu olarak üçlü negatif ve HER2+ tipte bulundu (66).

Çalışma grubumuzdaki olgular meme kanserinin moleküler alt tipi ve sitopatolojik tanı açısından birbirleriyle kıyaslanarak analiz edildiğinde tanı kategorileri açısından istatistiksel fark saptanmadı. Ancak olgular moleküler alt tipe göre sınıflandırılıp, kontrol grubu ile kıyaslandığında; luminal tip meme kanseri olan olgularda anlamlı fark bulundu (Tablo 27). Luminal tip meme kanseri tanılı olgular ile kontrol grubunun kıyaslanmasında elde edilen istatistiksel değer, tüm çalışma grubumuzdaki olgularla kontrol grubunun kıyaslandığı değere eşitti. Luminal tip meme kanseri grubunda yer alan olgu sayısının yüksek olması ve örneklem dağılımının genel gruba benzer özelliklerde olması sebebiyle, grupların kendi içinde kıyaslanmasında anlamlı fark olmadığı da dikkate alınarak istatistiksel anlamın luminal gruba ait olmadığı, çalışma grubuna ait olduğu düşünüldü. Luminal grup ile tüm çalışma grubumuzun benzerlik analizi istatistiksel olarak yapıldı ve yüksek oranda benzerlik gösterdikleri görüldü. Bu analiz de dikkate alınarak istatistiksel anlamın çalışma grubunun kendisine ait olduğu kanıtlandı.

Literatürde HER2+ tip meme kanseri olan hastalarda daha sık tiroit kanseri bildirilmiştir. Grubumuzun sonuçları ile literatür arasında uyumluluk yoktu. Bunun örneklem sayımızın HER2+ tip grupta düşük olmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Meme kanseri tedavisinde kullanılan ajanlar ile tanısız olgular arasında korelasyon durumu incelendi. Bu inceleme yapılırken benign ile ÖBA ve ilerisi grup analize alındı. Meme kanseri için uygulanan tedavi protokolleri, tek başına kullanılabildiği gibi, farklı kombinasyonlar şeklinde de kullanılabilir. Olgulara uygulanan tedavi modaliteleri tüm nodüller için analiz edildiğinde tedavi protokol kombinasyonlarıyla gruplanarak analize sokuldu (Tablo 30).

Tedavi modaliteleri analiz edildiğinde anlamlı bulunan gruplar örneklem sayısı yüksek gruplardı ve meme kanseri tanısının tek başına gösterdiği anlam düzeyindeydi. Bu faktörler

göz önünde bulundurularak istatistiksel anlam tedavi rejimine değil, çalışma grubunun genel dinamiğine atfedildi. Örneklem sayısı yüksek olan grupların birbirleriyle ve genel grupla benzerliği istatistiksel olarak kanıtlandı.

Tiroit kanseri için en iyi bilinen risk faktörü iyonize radyasyon maruziyetidir. Meme kanseri için uygulanan radyoterapinin tiroideki etkisi tartışmalıdır. RT'nin tiroit kanseri gelişiminde risk faktörü olduğunu belirten yayınlar mevcuttur. Ancak Sun ve arkadaşları 55000 hastadan oluşan geniş bir seride meme için uygulanan RT'nin tiroide etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (97).

Çalışma grubumuzda RT alan ve almayan hastalar kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca örneklem grubumuzdaki HT ile KT'yi kombinasyon şeklinde alan olgular, buna ek olarak RT de alan hastalarla kıyaslanarak RT'nin etkisinin araştırılması amaçlandı. Bu iki grubun da örneklem sayısı yüksek olup genel çalışma grubunu temsil eder nitelikteydi. Bu iki grubun kıyaslanmasında olguların kategorilere göre dağılımı açısından istatistiksel bir anlam gözlenmemiştir ( $p= 0,994$ ). Bu bulgularımız literatür ile uyumludur.

Hormon reseptörü pozitif meme kanserinde en önemli adjuvan tedavi seçeneği selektif östrojen reseptör modülatörleri; bunların başlıcası ve en çok kullanılanı ise Tamoksifendir. Tamoksifen'in agonistik özelliği dokudan dokuya değişim göstermektedir. Memede tam antagonist etki gösterirken, kemikte agonist, endometriyumda parsiyel agonist olarak davranır. Tamoksifenin tiroit bezi üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Fare modeli üzerinde Araujo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tamoksifenin TSH düzeylerini arttırdığı ve tiroitte hücrel proliferasyona sebep olduğu gösterilmiştir. Zidan ve arkadaşlarının çalışmasında ise meme kanseri tanılı hastalarda tamoksifenin ilk 3 aylık periyotta TSH'yi belirgin arttırdığı, 6 ayın sonunda bu değer normal döndüğü görülmüştür (98,99).

Çalışma grubumuzda ÖBA ve ilerisi kategorideki nodüllere daha sık rastlanmasının, adjuvan tamoksifen tedavisi sonucu artan TSH düzeyinin tiroit dokusunda normalden fazla stimülasyona sebep olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Artmış TSH'nin nodüler gelişmelere ve nodülün hücrelerinde artmış stimülasyon sonucu aktif, reaktif ve ötesinde özellikler kazanmasına sebep olabileceği akla gelmiştir. Literatürde TSH düzeyinin artmasıyla tiroit nodüllerinde malignite riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak bu incelemenin sensitivite, spesifisite ve pozitif prediktif değeri oldukça düşüktür.

Östrojenin tiroit kanseri gelişimi için tek başına risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Kadınlarda tiroit kanserinin erkeklere göre oldukça sık görülmesi de bu etkiyle açıklanmaktadır.

Çalışma grubumuzda da tek başına veya kombinasyon olarak HT alan hastalarla hiç HT almamış hastalar kıyaslandığında anlamlı fark bulunmuştur ancak bu ilişkinin tek başına HT'ye ait olduğu gösterilememiştir.

Tiroidin neoplastik lezyonları, genellikle artmış ER ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir. ER, normal tiroit dokusunda da ekspresyon gösterebilmektedir (85,100). Çalışma grubumuzda hücre bloğuna erişilebilen olgularda, meme kanserlerinin büyük kısmının hormon reseptörü bağımlı olduğu göz önüne alınarak, tiroiddeki ER ekspresyonunun analizi yapıldı.

Benign kategoride değerlendirilen 64 olgunun 3'ünde ER için pozitiflik mevcuttu. Bu oran (%4,7) literatürde bildirilenin oldukça altındaydı. ÖBA olarak değerlendirilen 19 olgunun 2'sinde (%10,5), Malign olarak değerlendirilen 7 olgunun 2'sinde (%28,6) ER için immünreaktivite mevcuttu. FNŞ olarak değerlendirilen 3 olguda ER için immünreaktivite izlenmedi.

Malign olgularda çalışma grubumuzdaki ER ekspresyonu literatür ile uyumluydu; ancak örneklem sayımız oldukça azdı. ÖBA kategorisinde ER ekspresyonu gösteren 2 olgu mevcuttu. Bu olgular çap, kliniği yönlendirici yorum gibi parametreler açısından analiz edildiğinde anlamlı sonuç bulunmadı.

Genomun bekçisi olarak da bilinen p53'ün pek çok kanserde mutasyonu bildirilmiştir. Meme kanserine eşlik eden ÖBA ve ilerisi kategorideki tiroit lezyonlarında bu proteinin immünohistokimyasal ekspresyonu analiz edildi. Ayrıca benign kategoride değerlendirilen 11 olguda da kontrol grubu olarak p53 ekspresyonuna bakıldı. Benignden malign kategoriye doğru boyanma şiddeti veya oranında bir artış saptanmadı. Papiller tiroit karsinomlarında literatürde %5 oranında bildirilen ekspresyona karşı çalışma grubumuzda %42,8 oranında boyanma mevcuttu. Bu farkın örneklem sayısının azlığı ile ilgili olduğu düşünüldü.

PTEN ekspresyon kaybı tiroit kanserlerinde, normal tiroit dokusu ve tiroidin benign lezyonlarına göre daha sık görülmektedir. PTEN içi uygulanan immünohistokimyasal çalışmada, kontrol dokudaki optimal performansına rağmen olgularımızda uygun sonuç elde edilemedi. Sınırlı sayıda değerlendirmeye elverişli olgulardan malign ve ÖBA kategorisindeki 1'er olguda sitoplazmik kayıp mevcuttu.

Meme ve tiroit kanserinin ortak bir genetik yoldan gelişmekte olabileceği düşünülmüşse de günümüze kadar bunun ispatı yapılamamıştır. Meme kanserli hastaların birinci derece akrabalarında tiroit kanseri görülme sıklığının normal popülasyona göre yüksek

olması, tam zıttı bir senaryo için de bu durumun geçerliliğini koruması bu iki kanserin gelişiminin germline bir mutasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Cowden sendromu hem meme, hem tiroit karsinomu gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Bu sendromda tümör baskılayıcı bir gen olan *PTEN*'de germline mutasyon görülmektedir. Cowden sendromu oldukça nadir olup metakron tiroit ve meme kanserlerinin çok azının gelişiminden sorumludur.

Süksinat dehidrogenaz (*SDHx*) ve *KLLN* genindeki mutasyonlar da bazı çalışmalarda tiroit ve meme kanseri riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Ancak *SDHx* için meme kanseri riskinde artışa sebep olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur. Henüz literatürde bu konu ile ilgili çalışma sayısı kısıtlıdır ve anlamlı bir sonuç yoktur.

Meme kanseriyle tiroit kanserinin yolları açısından daha geniş genomik ve epigenetik çalışmalar yapılması gerekmektedir.



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda 2000-2018 yılları arasında değerlendirilmiş tiroit İİA'lar, meme kanseri hikayesi açısından da tarandı. Değerlendirmeye elverişli ve çalışma grubuna alınma kriterini karşılayan 195 tiroit İİA'ya ait preparatlar ve varsa hücre bloğu kesitleri, ışık mikroskobu ile TSRBS 2017'ye göre belirlenen parametreler çerçevesinde tekrar değerlendirildi. Tiroit İİA'lar tanı kategorisindeki dağılım spektrumuna göre çalışma grubumuz ile klinik, demografik ve sonografik olarak benzer özelliklerdeki kontrol grubu ile kıyaslandı.

Meme kanserlerinin büyük çoğunluğunu (%64,2) *invaziv karsinom, özel olmayan tip* oluşturmaktaydı. Tümör boyutu erişilebilen hastalarda 1,1-70 mm arasında değişmekteydi; hastaların büyük çoğunluğu (%83,2) T1c ve T2 kategorisinde toplanmıştı.

Çalışma grubumuzdaki tiroit nodüllerinin çapları 4-45 mm arasında değişmekteydi.

Meme kanseri tanılı hastalardaki tiroit nodüllerinin dağılım spektrumu, kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulundu. Kontrol grubu ile istatistiksel anlamlı farkı oluşturan grupların analizi yapıldığında en büyük değişiklik ÖBA kategorisindeydi (%12,8'e %22,1) (Tablo 17). *Malign* ve *benign* olarak kategorize edilen olgu oranındaki değişimler de dikkat çekiciydi: Malign kategori için; %5,7'den %7,2'ye artış, benign kategori için %66,4'ten %57,9'a düşüş.

Literatürde meme kanseri ile tiroit kanserinin çift yönlü olarak birbirlerini etkilediği ve sıklıklarının arttığını belirten yayınlar mevcuttur. Bu çift yönlü ilişkinin muhtemel sebepleri olarak primer tümör için uygulanan tedavinin (KT veya RT) diğer organa etkisi, tümorogenezde ortak genetik temel, östrojenik etki, çevresel ve yaşam tarzıyla ilişkili faktörler gibi varsayımlar öne sürülmüş olsa da ana sebep hala bilinmemektedir.

Çalışmamızda da *ÖBA ve ilerisi* kategoriler esas alındığında, tiroit nodüllerinin dağılım spektrumu açısından kontrol grubu ile kıyaslamada elde edilen anlamlı fark, literatür ile uyumlu olarak yorumlandı.

Meme kanseri tanılı olguların tamamının tedavi bilgilerine ulaşıldı. Meme kanseri için uygulanan tedavi ajanlarının (HT, HYT, KT, RT) tiroit nodülü tanı kategorisi dağılımı ile ilişkisi araştırıldığında, grubun geneliyle benzer düzeylerde anlam bulundu. Bu anlamın, uygulanan tedavi rejimi ile değil, grubun genel dinamiğiyle ilgili olduğu istatistiksel olarak da ispatlandı.

Tiroit kanseri için bilinen en önemli risk faktörü iyonize radyasyon maruziyetidir. Çalışma grubumuzdaki HT+KT alan olgular, bu tedaviye ek olarak RT alan hastalarla;

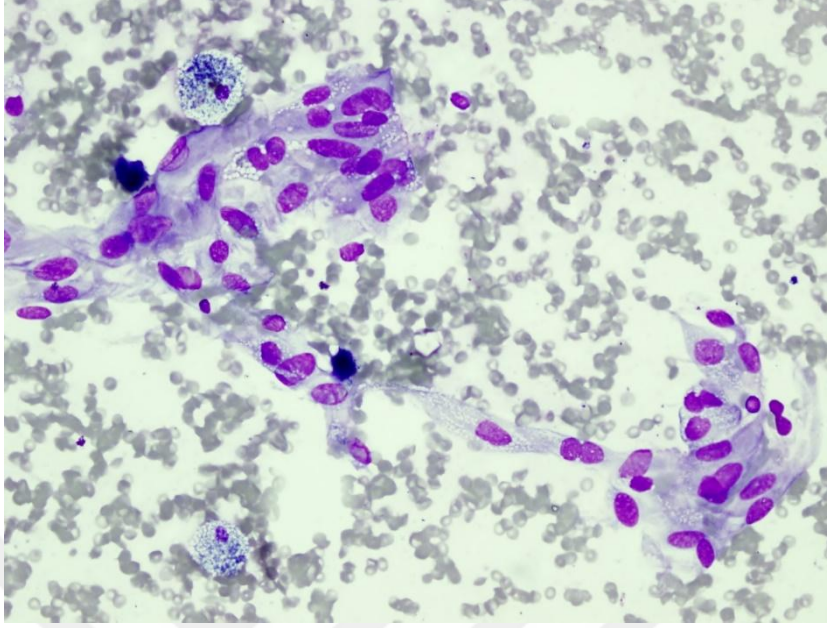
RT'nin tiroiddeki etkisini araştırmak üzere kıyaslandı. Literatürde meme kanseri için uygulanan RT'nin, tiroidde malignite gelişimi için risk faktörü olmadığını bildiren yayınlar mevcuttur. Çalışmamızda da bu iki grubun kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ve bu verimiz literatür ile uyumluydu.

Literatürde fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, tamoksifenin foliküler hücre yüksekliğinde artma, foliküler mesafede ve kolloidde azalma gibi etkileri olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda, tamoksifen kullanan hastaların tiroit nodüllerinin tanı kategorilerine göre dağılımında, *ÖBA ve ilerisi* kategoriler için kontrol grubuna göre anlamlı fark mevcuttu. İstatistiksel olarak elde edilen bu fark istatistiksel analiz sonucunda tamoksifen kullanımına değil, grubun genel dinamiğine atfedildi.

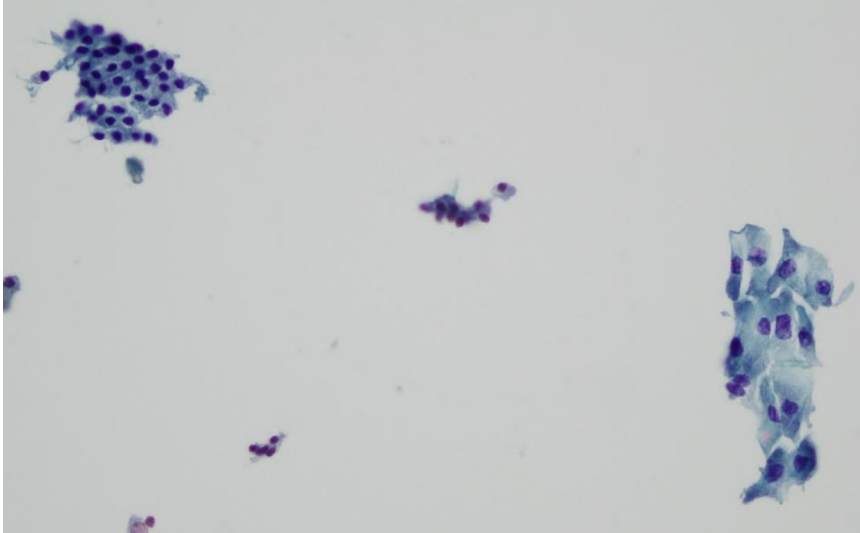
Çalışmamızın sonuçları dikkate alındığında önerilerimiz:

- Meme kanserli hastaların rutin takibinde tiroidde nodül saptandığında bunun, genel popülasyondakine göre, biyolojik açıdan daha riskli bir nodül olma olasılığı bilinmeli ve klinik yönetim bu çerçevede sağlanmalıdır.
- Meme kanseri tanılı hastalarda birden çok nodül varlığında, sonografik ve klinik şüpheye göre mümkünse tüm riskli nodüllerden İİA yapılmalıdır.
- Ek malignitesi olan hastanın rutin takiplerinde tiroidde nodül saptandığında; uygun klinikopatolojik iş birliği sağlanmalı, incelemeyi yapacak hekime detaylı klinik bilgi verilmelidir. Doğru tanının titiz incelemenin yanı sıra uygun klinikopatolojik iletişimden de geçtiği bilinmelidir.
- Meme kanseri tanılı hastalarda tiroit nodüllerinin sitopatolojik analizinde, özellikle *ÖBA* olmak üzere daha ileri kategorilerdeki lezyonlara da daha sık rastlanacağı bilinmelidir.
- Özellikle değerlendirmeyi sınırlandıran faktörlerin varlığında gözden kaçabilecek az sayıda hücre olasılığını ekarte etmek için materyal büyük titizlikle incelenmelidir.

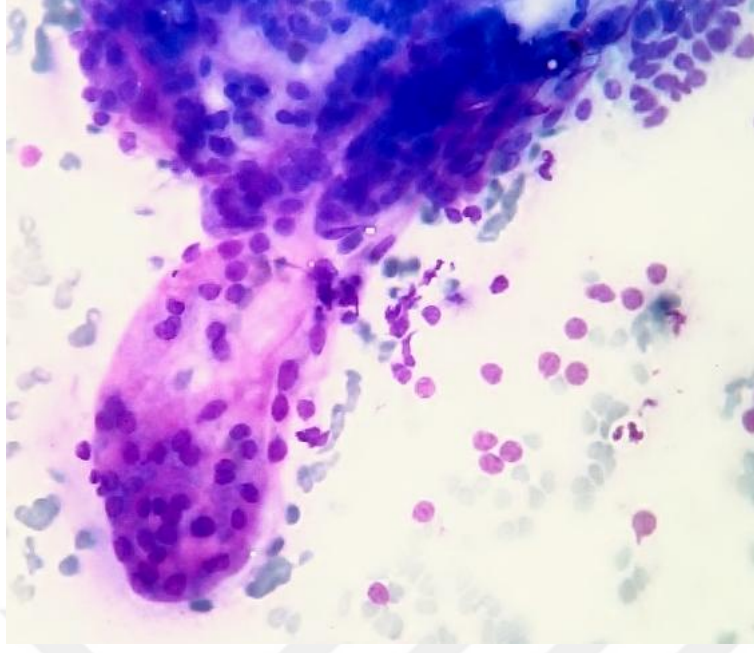
## 7. RESİMLER



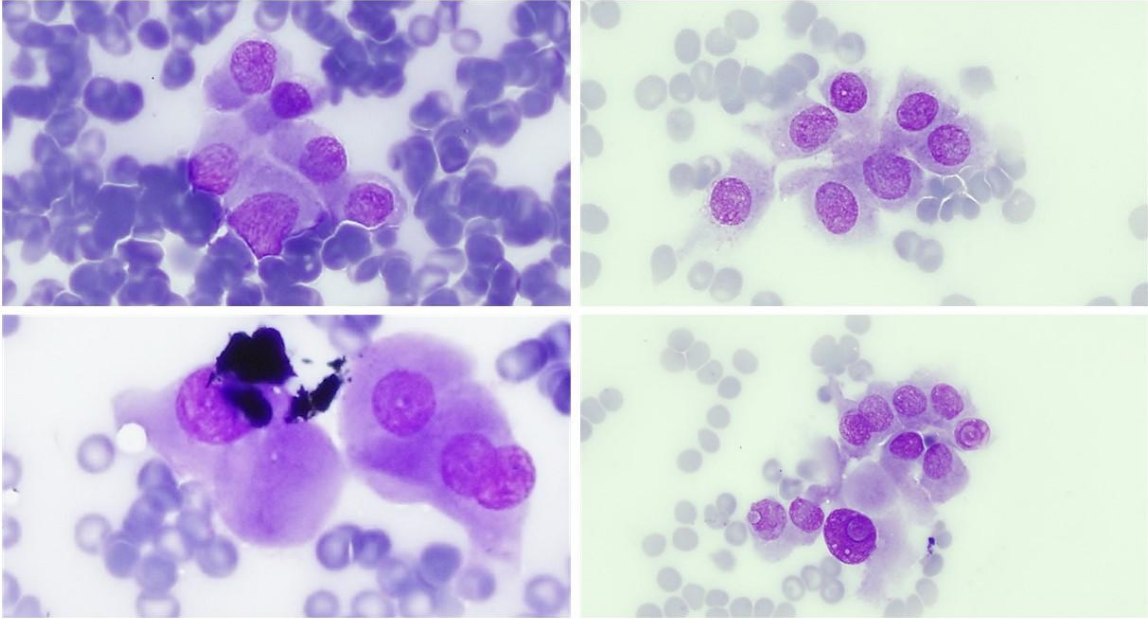
**Resim 1.** Adenomatoid nodül ile uyumlu sitomorfolojik özelliklere sahip materyalde saptanan yuvarlak-ovoid çekirdekli, ince kromatinli, yoğun sitoplazmalı, sitoplazmik vakuolizasyon içeren, iğsileşen formda reaktif atipik epitelyal hücreler ve degeneratif değişiklik bulguları (MGGx400).



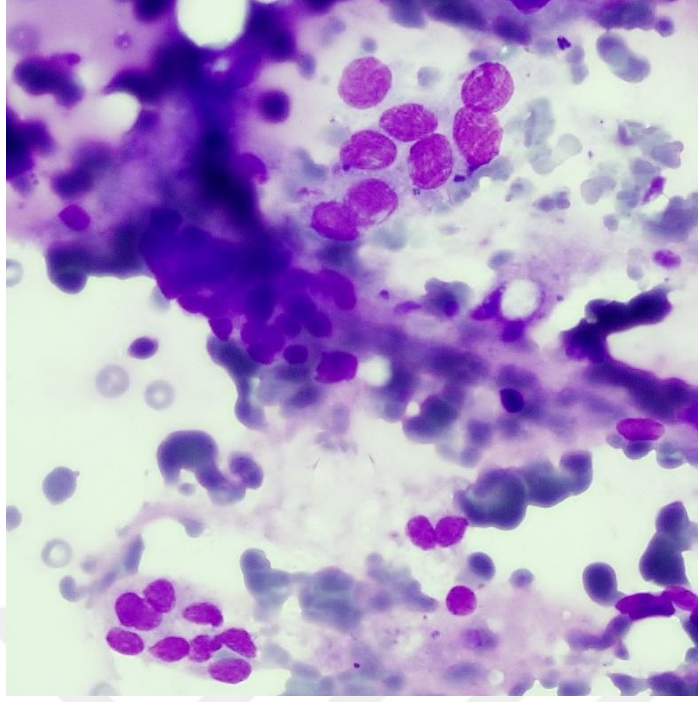
**Resim 2.** Olağan özelliklere sahip tiroositlere kıyasla belirgin nükleer irileşme ve düzensiz nükleer kontur özellikleri izlenen, geniş sitoplazmalı kolumnar formda tiroositler; reaktif hücresel atipi bulguları (TPx400).



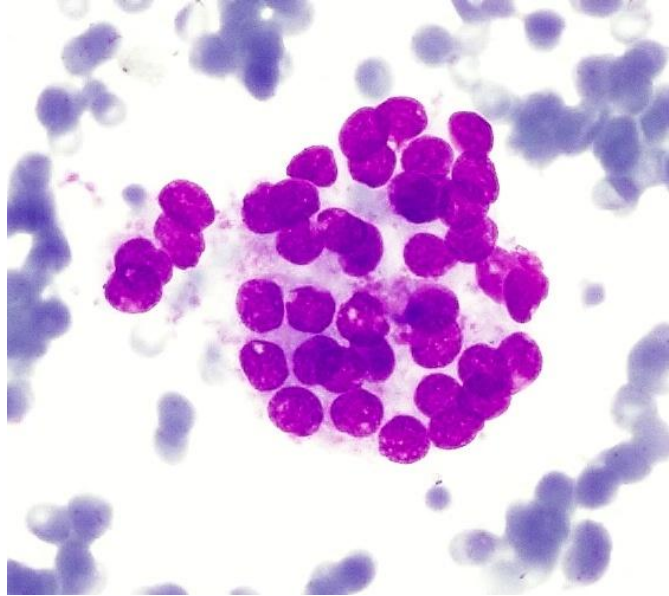
**Resim 3. Foliküler hücreleri kuşatır tarzda görünen artmış ekstrasellüler matriks (perifoliküler hyalinizasyon bulguları) (MGGx400).**



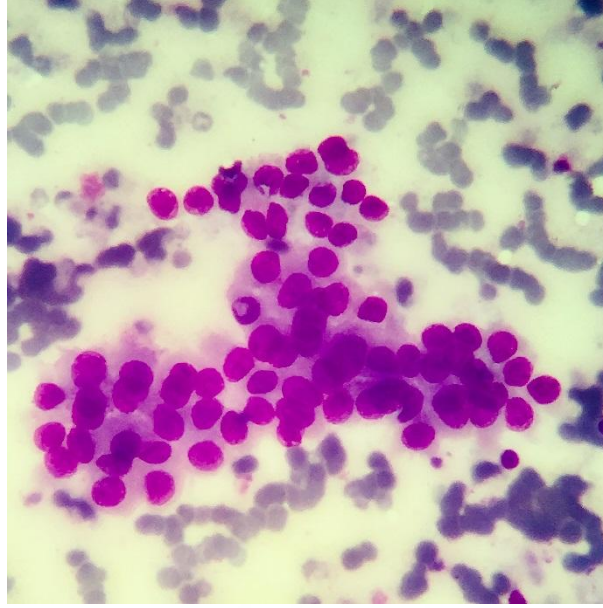
**Resim 4. Mikrofoliküler tarzda düzenlenmiş, bir kısmı küçük hücre displazisi gösteren onkositik hücrelerle karakteriz foliküler lezyon; onkositik ÖBA (MGGx400).**



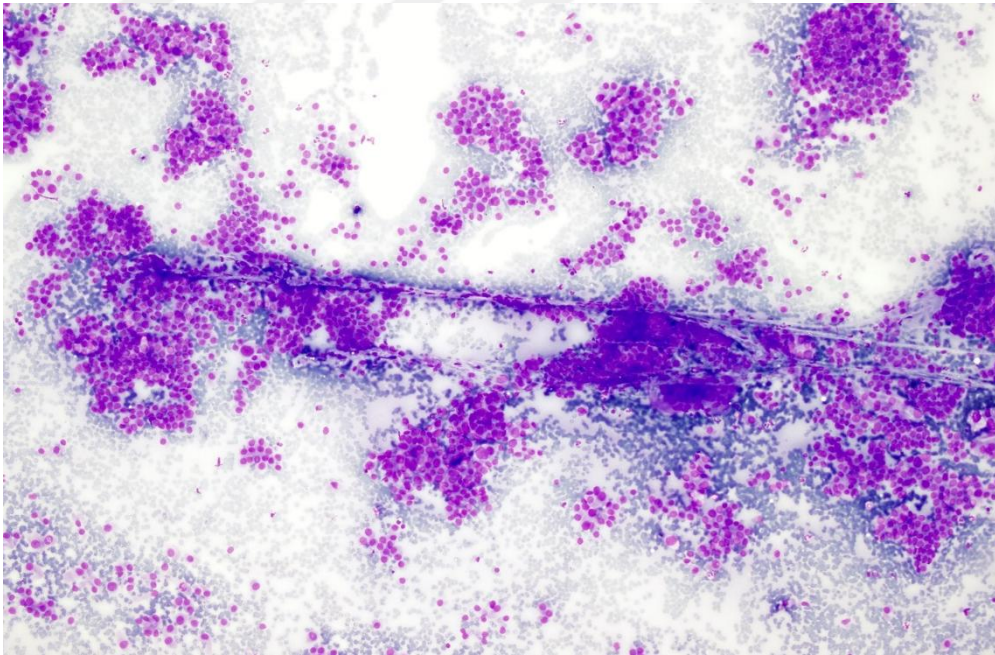
**Resim 5. Az sayıda, hafif derecede atipi gösteren foliküler hücrenin de izlendiği hiposellüler aspirat; ÖBA, fokal sitolojik atipi (MGGx400).**



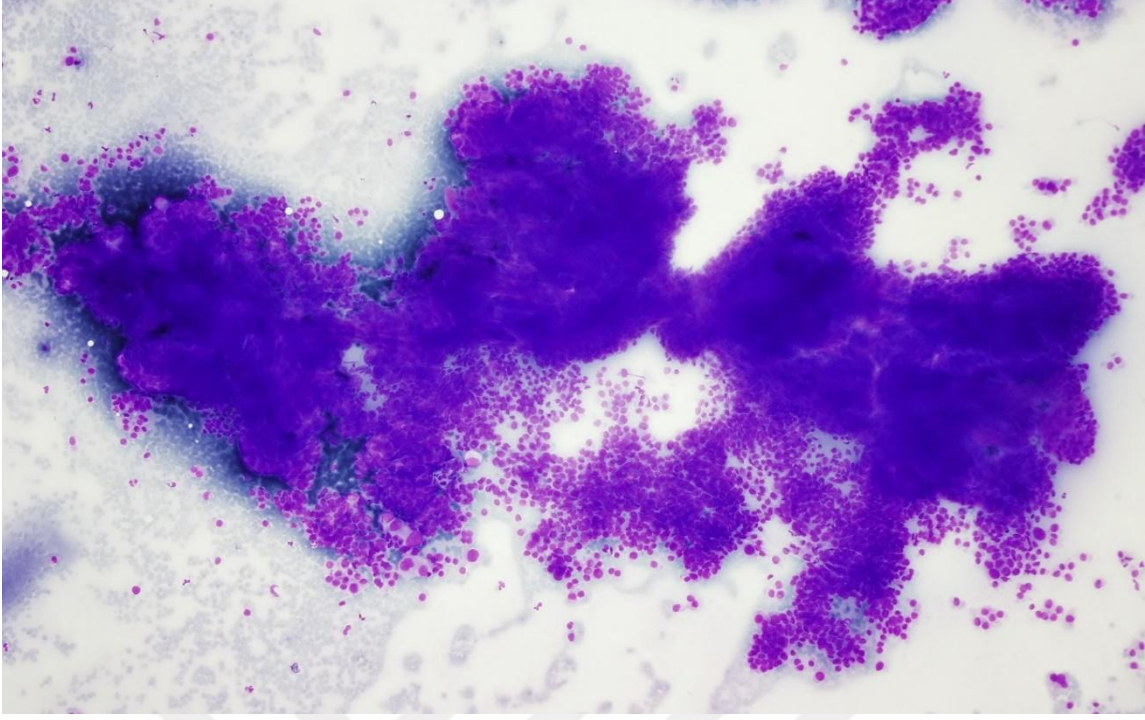
**Resim 6. Mikrofoliküler düzenlenmeye sahip 3 boyutlu gruplarla karakterize, hafif sitolojik atipi gösteren lezyon; ÖBA, yapısal atipi (MGGx400).**



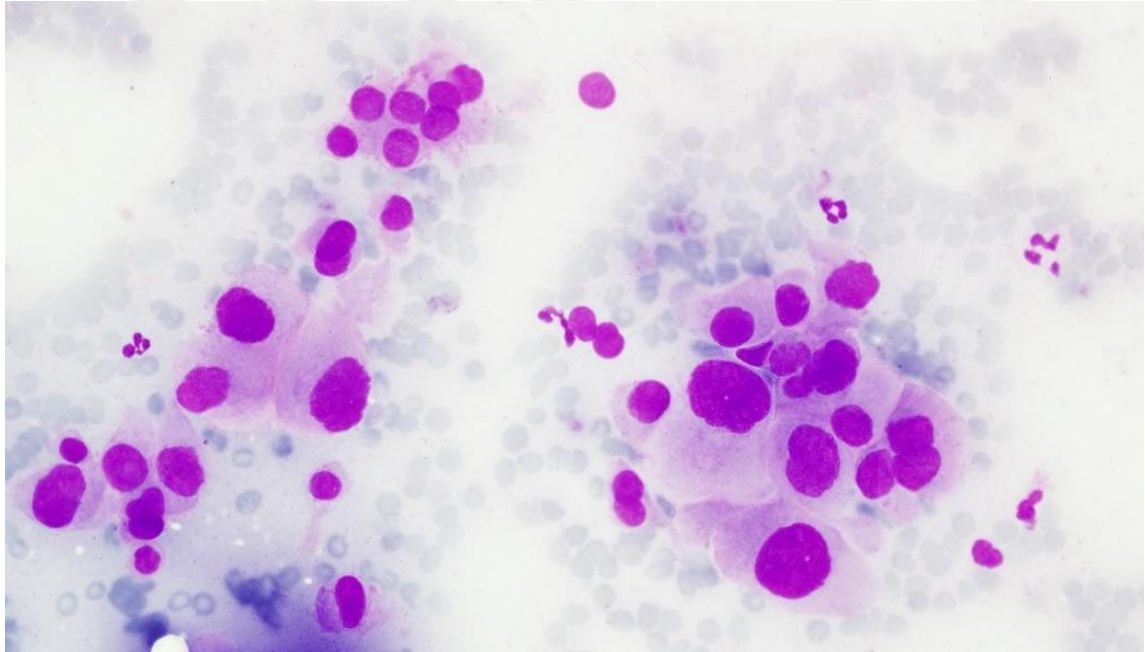
**Resim 7. Belirgin küçük hücre displazisi gösteren, mikrofoliküler tarzda düzenlenmiş onkositik hücrelerle karakterize foliküler lezyon; foliküler neoplazi şüphesi- onkositik hücreli tip (MGGx400).**



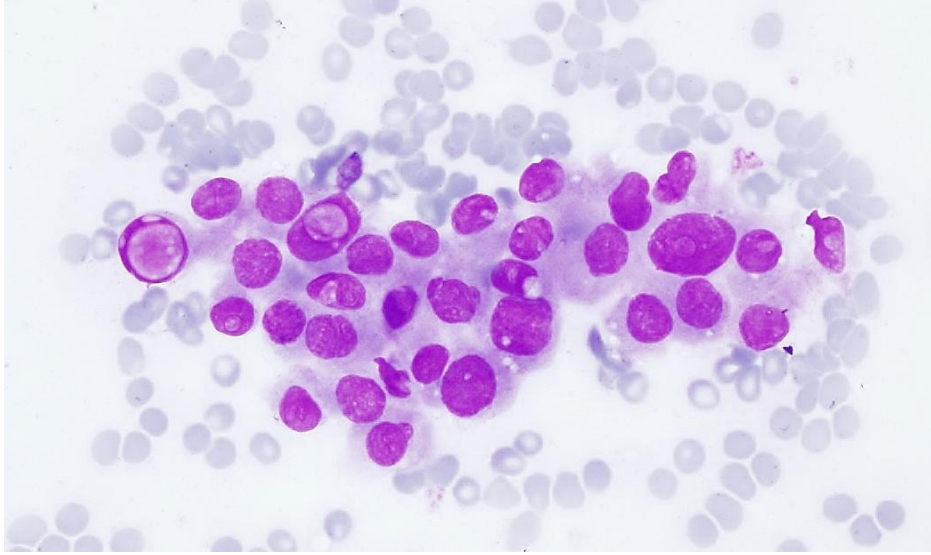
**Resim 8. Papiller tiroit karsinomu; düzensiz kalabalık hücre kümeleriyle karakterize hücreden zengin aspirat (MGGx100).**



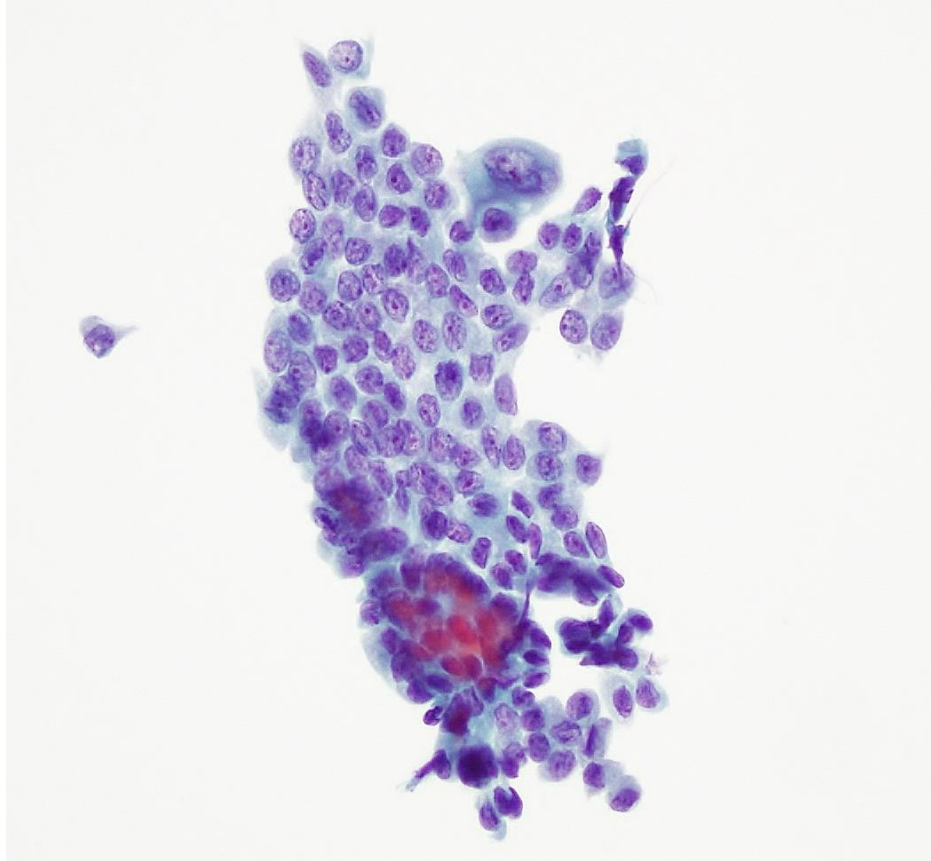
**Resim 9. Stroma içeren papiller yapıları yansıtan, çok kalın düşmüş, kalabalık hücre grupları (MGGx100).**



**Resim 10. Papiller tiroit karsinomu; belirgin anizositoz, anizokaryoz gösteren, çekirdek/sitoplazma oranı artmış, nükleer konturları düzensiz tümör hücreleri (MGGx400).**

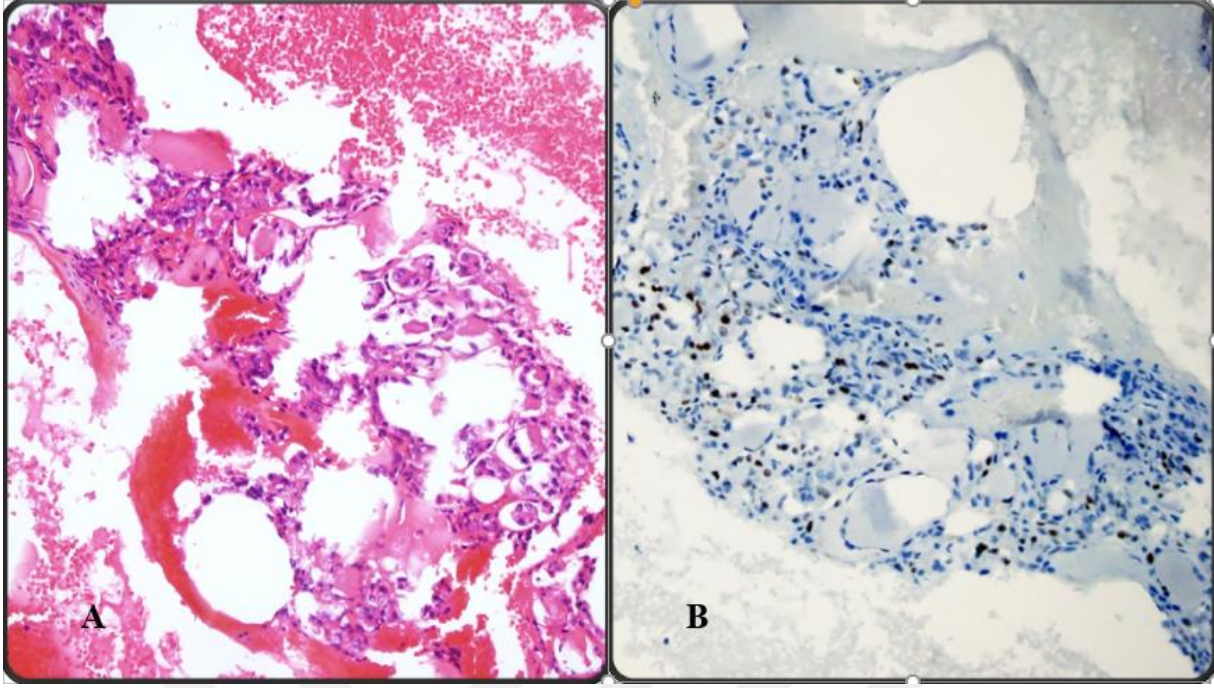


**Resim 11. Papiller tiroit karsinomu; intranükleer inklüzyonlar (MGGx400).**

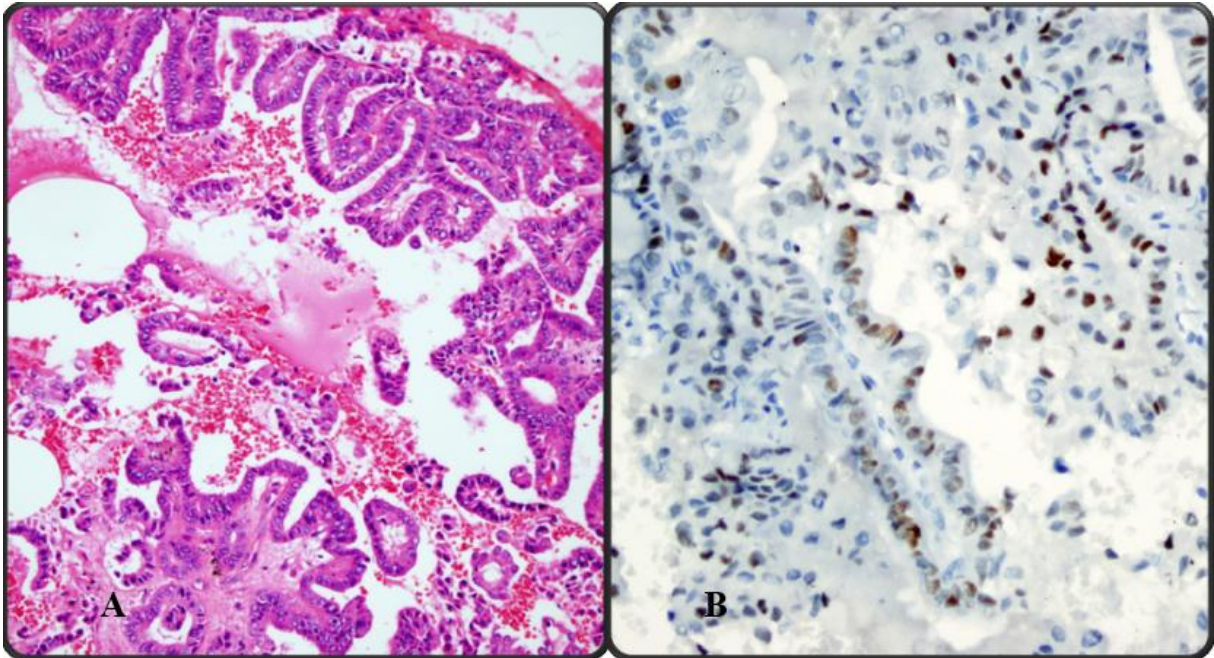


**Resim 12. Papiller tiroit karsinomu olarak değerlendirilen; geniş, düzensiz tabakalar halinde, ince, soluk kromatinli, büyük, oval nükleusları olan kompakt sitoplazmalı hücrelerle karakterize tümör (TPx400).**

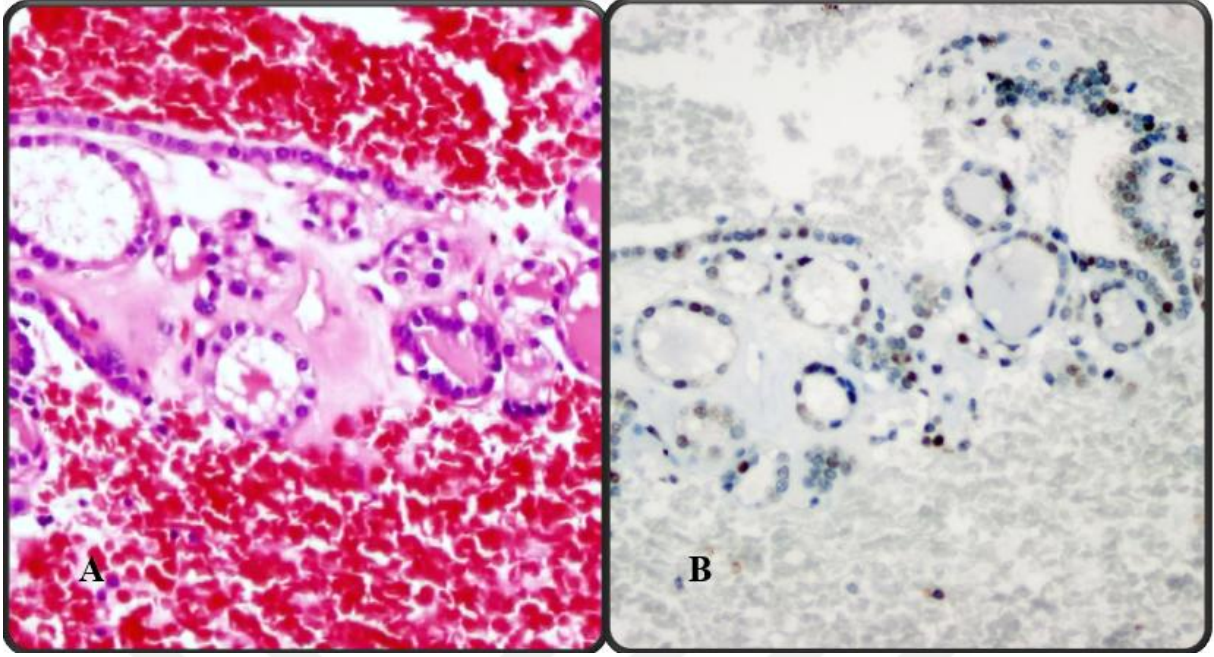




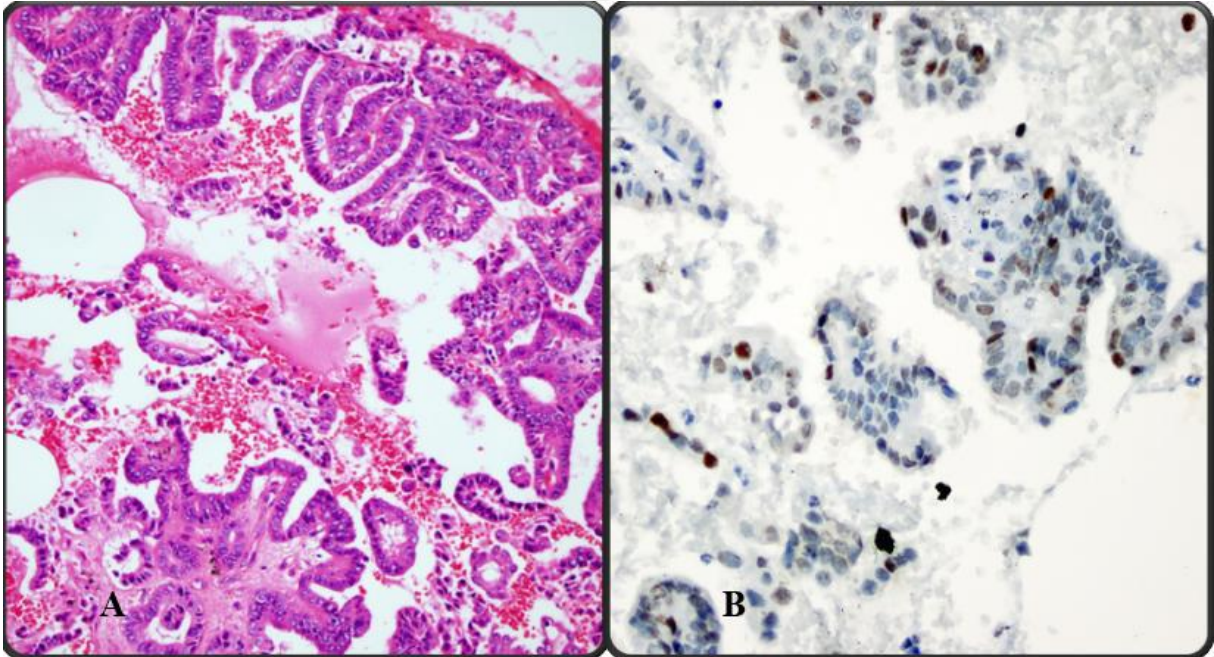
**Resim 13. (A, HE) ÖBA olarak değerlendirilen olguya ait hücre bloğu kesiti (B) ER immün belirleyicisi ile az sayıda foliküler hücrede kuvvetli pozitiflik**



**Resim 14. (A, HE) Papiller tiroit karsinomu; hücre bloğu kesiti (B) ER immün belirleyicisi ile orta şiddette- kuvvetli pozitiflik**



**Resim 15. (A, HE) Adenomatoid nodüle ait hücre bloğu (B) p53 ile benign foliküler hücrelerde pozitiflik.**



**Resim 16. (A, HE) Papiller tiroit karsinomu (B) Malign hücrelerde p53 immün belirleyici ile pozitiflik.**

## 8. KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Nov;68(6):394–424. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>
2. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, editors. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 4th ed. Lyon: IARC; 2012.
3. Gradishar WJ, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, Blair SL, et al. NCCN Guidelines Version 2.2019 Breast Cancer NCCN Guidelines Panel Disclosures Continue † Medical oncology ¶ Surgery/Surgical oncology § Radiation oncology/ Radiotherapy ≠ Pathology ‡ Hematology/Hematology oncology φ Diagnostic/Interventional radiology ¥ Patient advocate Þ Internal medicine Ÿ Reconstructive surgery \*Discussion Section Writing Committee [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 15]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
4. Cancer Statistics Review, 1975-2016 - SEER Statistics [Internet]. [cited 2019 Aug 15]. Available from: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/)
5. Burman KD, Wartofsky L. CLINICAL PRACTICE. Thyroid Nodules. *N Engl J Med*. 2015 Dec 10;373(24):2347–56.
6. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343–421.
7. Ali SZ, Cibas ES, editors. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. Cham: Springer International Publishing; 2018.
8. Demay R, editor. *The Art & Science of Cytopathology*. 2nd ed. Chicago: ASCP Press; 2012.
9. Carcangiu M. Thyroid. In: Mills SE, editor. *Histology for Pathologists*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 1185–207.
10. Sadler L *medical embryology* / T. Langman *Medical Embryology* 13th edition. Wolters Kluwer Health. 2010.
11. Standring S. *Gray's Anatomy* 41th edition. Elsevier. 2016.
12. Santin AP, Furlanetto TW. Role of estrogen in thyroid function and growth regulation.

- J Thyroid Res. 2011;2011:875125.
13. Pearce AG. The cytochemistry of the thyroid C cells and their relationship to calcitonin. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1966;
  14. Teitelbaum SL, Moore KE, Shieber W. Parafollicular cells in the normal human thyroid. *Nature.* 1971;
  15. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease.* 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015.
  16. Hall, Edward J. *Guyton and hall textbook of medical physiology thirteenth edition.* Elsevier. 2011.
  17. McPhee SJ, Ganong WF. *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine.* In: *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine,* 5th Edition. 2006.
  18. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011 Jun;21(6):593–646.
  19. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey J V, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2012 Dec;22(12):1200–35.
  20. Chakera AJ, Pearce SHS, Vaidya B. Treatment for primary hypothyroidism: Current approaches and future possibilities. *Drug Design, Development and Therapy.* 2012.
  21. Sweeney LB, Stewart C, Gaitonde DY. Thyroiditis: an integrated approach. *Am Fam Physician.* 2014 Sep 15;90(6):389–96.
  22. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med [Internet].* 2003 Jun 26;348(26):2646–55. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra021194>
  23. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principle of internal medicine.* 20th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
  24. Goldblum JR, Lamps LW, McKeeney JK, Myers JL, editors. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.* 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
  25. Lloyd R, Osamura R, Klöppel G, Rosai J, editors. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs.* 4th ed. Lyon: IARC; 2017.

26. Vasef M, Auerbach A, editors. Diagnostic Pathology. Molecular Oncology. 1st ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
27. The Cancer Genome Atlas Program - National Cancer Institute [Internet]. [cited 2019 Aug 15]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga>
28. MORTENSEN J, WOOLNER LB, BENNETT WA. GROSS AND MICROSCOPIC FINDINGS IN CLINICALLY NORMAL THYROID GLANDS\*. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1955 Oct;15(10):1270–80. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem-15-10-1270>
29. HERMANSON L, GARGILL SL, LESSES MF. THE TREATMENT OF NODULAR GOITER. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1952 Jan;12(1):112–29. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem-12-1-112>
30. FURMANCHUK AW, ROUSSAK N, RUCHTI C. Occult thyroid carcinomas in the region of Minsk, Belarus. An autopsy study of 215 patients. Histopathology [Internet]. 1993 Oct;23(4):319–25. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2559.1993.tb01214.x>
31. Ezzat S. Thyroid Incidentalomas. Arch Intern Med [Internet]. 1994 Aug 22;154(16):1838. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.1994.00420160075010>
32. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. Radiology. 1991 Dec;181(3):683–7.
33. Woestyn J, Afschrift M, Schelstraete K, Vermeulen A. Demonstration of nodules in the normal thyroid by echography. Br J Radiol [Internet]. 1985 Dec;58(696):1179–82. Available from: <http://www.birpublications.org/doi/10.1259/0007-1285-58-696-1179>
34. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. Eur J Clin Invest [Internet]. 2009 Aug;39(8):699–706. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x>
35. Kim E-K, 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. Am J Roentgenol. 2002 Mar;178(3):687–91.
36. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of Malignancy in Nonpalpable Thyroid Nodules: Predictive Value of Ultrasound and

- Color-Doppler Features. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 May;87(5):1941–6. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.87.5.8504>
37. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Jan;60(1):21–8.
  38. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1764–71.
  39. Lin J-D, Chao T-C, Huang B-Y, Chen S-T, Chang H-Y, Hsueh C. Thyroid Cancer in the Thyroid Nodules Evaluated by Ultrasonography and Fine-Needle Aspiration Cytology. *Thyroid* [Internet]. 2005 Jul;15(7):708–17. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2005.15.708>
  40. Smith-Bindman R, Lebda P, Feldstein VA, Sellami D, Goldstein RB, Brasic N, et al. Risk of Thyroid Cancer Based on Thyroid Ultrasound Imaging Characteristics. *JAMA Intern Med*. 2013 Oct 28;173(19):1788.
  41. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey RB. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med*. 2003 Oct;22(10):1083–90.
  42. Wienke JR, Chong WK, Fielding JR, Zou KH, Mittelstaedt CA. Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *J Ultrasound Med*. 2003 Oct;22(10):1027–31.
  43. Alexander EK, Marqusee E, Orcutt J, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. *Thyroid*. 2004 Nov;14(11):953–8.
  44. Ahuja A, Chick W, King W, Metreweli C. Clinical significance of the comet-tail artifact in thyroid ultrasound. *J Clin Ultrasound*. 24(3):129–33.
  45. Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy. *J Ultrasound Med*. 2004 Nov;23(11):1455–64.
  46. HAGAG P, STRAUSS S, WEISS M. Role of Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy in Evaluation of Nonpalpable Thyroid Nodules. *Thyroid*. 1998 Nov;8(11):989–95.
  47. Kwak JY. Indications for Fine Needle Aspiration in Thyroid Nodules. *Endocrinol Metab*. 2013;28(2):81.
  48. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. An

- Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 May;94(5):1748–51. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2008-1724>
49. Tae HJ, Lim DJ, Baek KH, Park WC, Lee YS, Choi JE, et al. Diagnostic Value of Ultrasonography to Distinguish Between Benign and Malignant Lesions in the Management of Thyroid Nodules. *Thyroid* [Internet]. 2007 May;17(5):461–6. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2006.0337>
  50. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedüs L. Risk of Malignancy in Thyroid Incidentalomas Detected by 18 F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography: A Systematic Review. *Thyroid*. 2012 Sep;22(9):918–25.
  51. Nielsen SM, White MG, Hong S, Aschebrook-Kilfoy B, Kaplan EL, Angelos P, et al. The breast-thyroid cancer link: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2016.
  52. Abulcasim Chalaf Ben Abbas El-Zahrawi. *Altasrih Vol 30*. Translated by Gerardus Cremonensis in the 12th century. *Bibliothèque Nationale*, f. lat 2127.
  53. Anderson JB, Webb AJ. Fine-needle aspiration biopsy and the diagnosis of thyroid cancer. *Br J Surg* [Internet]. 1987 Apr;74(4):292–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3580805>
  54. Suen K. Guidelines of The Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules: The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. *Diagn Cytopathol*. 1996 Jul;15(1):84–9.
  55. Suen KC. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *CMAJ*. 2002 Sep 3;167(5):491–5.
  56. Wang HH. Reporting thyroid fine-needle aspiration: literature review and a proposal. *Diagn Cytopathol*. 2006 Jan;34(1):67–76.
  57. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009 Nov 1;132(5):658–65.
  58. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ. Thyroid Aspiration Cytology: Current Status. *CA Cancer J Clin*. 2009 Mar 1;59(2):99–110.
  59. Ali SZ, Cibas ES. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. 2018.
  60. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*.

- 2012;56(4):333–9.
61. Wellings SR, Jensen HM MR. An Atlas of Subgross Pathology of the Human Breast With Special Reference to Possible Precancerous Lesions. *J Natl Cancer Inst* 55: 231-273. *J Natl Cancer Inst.* 1975;
  62. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual Eighth edition.* Springer International Publishing. 2017.
  63. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* [Internet]. 1991 Nov;19(5):403–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1757079>
  64. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res.* 2010;12(4):207.
  65. Jones RL, Constantinidou A, Reis-Filho JS. Molecular Classification of Breast Cancer. *Surg Pathol Clin.* 2012 Sep;5(3):701–17.
  66. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci.* 2001 Sep 11;98(19):10869–74.
  67. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular Classification and Molecular Forecasting of Breast Cancer: Ready for Clinical Application? *J Clin Oncol.* 2005 Oct 10;23(29):7350–60.
  68. Schnitt SJ. Will molecular classification replace traditional breast pathology? *Int J Surg Pathol.* 2010 Jun;18(3 Suppl):162S-166S.
  69. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, Baehner FL, Decker T, Eusebi V, et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol.* 2011 Feb;24(2):157–67.
  70. Brunnicardi FC, Anderson DA, editors. *Schwartz's Principles of Surgery.* 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
  71. Wickerham DL, Anderson SA, Fisher B, Margolese R, Mamounas T, Wolmark N. NSABP Protocol B-06: A randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer — Results after 15 years of follow-up. *Eur J Cancer* [Internet]. 1998 Sep;34:S38. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804998801421>
  72. Kotake T, Usami M, Akaza H, Koiso K, Homma Y, Kawabe K, et al. Goserelin acetate



- with or without antiandrogen or estrogen in the treatment of patients with advanced prostate cancer: a multicenter, randomized, controlled trial in Japan. Zoladex Study Group. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 1999 Nov;29(11):562–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10678560>
73. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 27;353(17):1784–92.
  74. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E, editors. *From cancer patient to cancer survivor: lost in transition*. Washington DC: National Academies Press; 2005.
  75. Bellcross CA, Lemke AA, Pape LS, Tess AL, Meisner LT. Evaluation of a breast/ovarian cancer genetics referral screening tool in a mammography population. *Genet Med*. 2009 Nov;11(11):783–9.
  76. Ashton-Prolla P, Giacomazzi J, Schmidt A V, Roth FL, Palmero EI, Kalakun L, et al. Development and validation of a simple questionnaire for the identification of hereditary breast cancer in primary care. *BMC Cancer*. 2009 Aug 14;9:283.
  77. Warren S. Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer*. 1932;16:1358–414.
  78. Travis LB, Wahnefried WD, Allan JM, Wood ME, Ng AK. Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adult cancer survivors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013 May 26;10(5):289–301.
  79. Zhou Z-W, Wan D-S, Wang G-Q, Pan Z-Z, Lu H-P, Gao J-H, et al. [Expression of estrogen receptor and progesterone receptor in colorectal cancer: a quantitative study]. *Ai Zheng*. 2004 Jul;23(7):851–4.
  80. Wu AH, Siegmund KD, Long TI, Cozen W, Wan P, Tseng C-C, et al. Hormone therapy, DNA methylation and colon cancer. *Carcinogenesis*. 2010 Jun;31(6):1060–7.
  81. Al-Kuraya K, Novotny H, Bavi P, Siraj AK, Uddin S, Ezzat A, et al. HER2, TOP2A, CCND1, EGFR and C-MYC oncogene amplification in colorectal cancer. *J Clin Pathol*. 2007 Jul;60(7):768–72.
  82. Ruggeri RM, Campenni A, Giuffrè G, Giovanella L, Siracusa M, Simone A, et al. HER2 Analysis in Sporadic Thyroid Cancer of Follicular Cell Origin. *Int J Mol Sci*. 2016 Dec 6;17(12).
  83. Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev*. 2007 Jul;87(3):905–31.

84. Bartley AN, Ross DW. Validation of p53 immunohistochemistry as a prognostic factor in breast cancer in clinical practice. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2002 Apr;126(4):456–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11900572>
85. Dabbs DJ, editor. *Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019.
86. Nikiforov YE. Genetic alterations involved in the transition from well-differentiated to poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas. *Endocr Pathol*. 2004;15(4):319–27.
87. Garg K, Broaddus RR, Soslow RA, Urbauer DL, Levine DA, Djordjevic B. Pathologic scoring of PTEN immunohistochemistry in endometrial carcinoma is highly reproducible. *Int J Gynecol Pathol*. 2012 Jan;31(1):48–56.
88. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z, et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet*. 1997 May;16(1):64–7.
89. Gimm O, Perren A, Weng LP, Marsh DJ, Yeh JJ, Ziebold U, et al. Differential nuclear and cytoplasmic expression of PTEN in normal thyroid tissue, and benign and malignant epithelial thyroid tumors. *Am J Pathol* [Internet]. 2000 May;156(5):1693–700. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10793080>
90. Bruneton JN, Balu-Maestro C, Marcy PY, Melia P, Mourou MY. Very high frequency (13 MHz) ultrasonographic examination of the normal neck: detection of normal lymph nodes and thyroid nodules. *J Ultrasound Med*. 1994 Feb;13(2):87–90.
91. Kitahara CM, Schneider AB, Brenner A V. Thyroid cancer. In: Schottenfeld and Fraumeni *Cancer Epidemiology and Prevention*, Fourth Edition. 2017.
92. Dong L, Lu J, Zhao B, Wang W, Zhao Y. Review of the possible association between thyroid and breast carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2018 Dec 5;16(1):130.
93. Nielsen SM, White MG, Hong S, Aschebrook-Kilfoy B, Kaplan EL, Angelos P, et al. The Breast-Thyroid Cancer Link: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 Feb;25(2):231–8.
94. Kuo JH, Chabot JA, Lee JA. Breast cancer in thyroid cancer survivors: An analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results-9 database. *Surgery* [Internet]. 2016 Jan;159(1):23–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039606015008363>
95. An JH, Hwangbo Y, Ahn HY, Keam B, Lee KE, Han W, et al. A Possible Association Between Thyroid Cancer and Breast Cancer. *Thyroid*. 2015 Dec;25(12):1330–8.

96. Lal G, Groff M, Howe JR, Weigel RJ, Sugg SL, Lynch CF. Risk of subsequent primary thyroid cancer after another malignancy: latency trends in a population-based study. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jun;19(6):1887–96.
97. Sun L-M, Lin C-L, Liang J-A, Huang W-S, Kao C-H. Radiotherapy did not increase thyroid cancer risk among women with breast cancer: A nationwide population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2015 Dec 15;137(12):2896–903.
98. Araujo LFB de, Soares Jr JM, Simões RS, Caliό PL, Oliveira-Filho RM, Simões M de J, et al. Effect of conjugated equine estrogens and tamoxifen administration on thyroid gland histomorphology of the rat. *Clinics*. 2006 Aug;61(4).
99. Zidan J, Rubenstein W. Effect of Adjuvant Tamoxifen Therapy on Thyroid Function in Postmenopausal Women with Breast Cancer. *Oncology* [Internet]. 1999;56(1):43–5. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/11928>
100. Tavangar SM, Monajemzadeh M, Larijani B, Haghpanah V. Immunohistochemical study of oestrogen receptors in 351 human thyroid glands. *Singapore Med J*. 2007 Aug;48(8):744–7.