



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**SİTOLOJİDE ÖNEMİ BELİRLENEMEYEN ATİPİ VE ÖNEMİ
BELİRLENEMEYEN FOLLİKÜLER LEZYON OLARAK
TANIMLANAN TİROİD NODÜLLERİNDE ULTRASONOGRAFİ İLE
BELİRLENEN MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİN VE MALİGNİTE
ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzm. Dr. F. Neslihan ÇUHACI

**ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bekir ÇAKIR

ANKARA

2012



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**SİTOLOJİDE ÖNEMİ BELİRLENEMEYEN ATİPİ VE ÖNEMİ
BELİRLENEMEYEN FOLLİKÜLER LEZYON OLARAK
TANIMLANAN TİROİD NODÜLLERİNDE ULTRASONOGRAFİ İLE
BELİRLENEN MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİN VE MALİGNİTE
ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzm. Dr. F. Neslihan ÇUHACI

**ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bekir ÇAKIR

ANKARA

2012

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince paylaştığı bilgi, tecrübe ve her konudaki desteğinden dolayı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği İdari ve Eğitim Sorumlusu ve tez danışmanım, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Bekir Çakır'a,

Eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeye katkıda bulunan, tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen, ayrıca her konuda bilgisine ve yardımına başvurduğum Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği Eğitim Görevlisi Sayın Doç. Dr. Reyhan Ersoy'a,

Eğitimim boyunca uyum içinde çalıştığım ve dostluklarını ömür boyu unutamayacağım sevgili Endokrinoloji yan dal asistanı arkadaşlarıma,

Kliniğimizin sorumluluklarını bizimle paylaşıp desteklerini esirgemeyen hemşirelerimiz ve yardımcı sağlık personeline,

Hayatımın her döneminde ve eğitim-öğretim yaşantım boyunca hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen ve bu günlere gelmemde çok büyük emekleri olan sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzm. Dr. F. Neslihan ÇUHACI

Ankara, 2012

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. NODÜLER GUATR	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etyopatogenez	3
2.1.3. Klinik Bulgular	6
2.2. TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM	6
2.2.1. Öykü ve Fizik Muayene	7
2.2.2. Laboratuar Testleri	9
2.2.3. Görüntüleme Yöntemleri	11
2.2.3.1. Tiroid Ultrasonografisi	11
2.2.3.1.1. Tiroid Nodülünün Boyutu	13
2.2.3.1.2. Tiroid Nodülünün İçeriği	14
2.2.3.1.3. Tiroid Nodülünün Şekli	16
2.2.3.1.4. Nodül Sınırı	17
2.2.3.1.5. Ekojenite	18
2.2.3.1.6. Kalsifikasyon	19
2.2.3.1.7. Ekstrakapsüler İnvazyon	22

2.2.3.1.8. Hipoekoik Halo.....	22
2.2.3.1.9. Tümör Vaskülaritesi	23
2.2.3.2. Tiroid Sintigrafisi	24
2.2.3.3. Diğer Görüntüleme Yöntemleri.....	25
2.2.4. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi.....	25
2.2.4.1. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	28
2.2.4.1.1. Non-diagnostik	31
2.2.4.1.2. Benign.....	31
2.2.4.1.3. Önemi Belirsiz Atipi (ÖBA) / Önemi Belirsiz Foliküler Lezyon (ÖBFL).....	31
2.2.4.1.4. Foliküler Neoplazi Şüphesi	34
2.2.4.1.5. Hurtle hücreli Neoplazi Şüphesi.....	35
2.2.4.1.6. Malignite Kuşkusu.....	35
2.2.4.1.7. Malign.....	35
2.2.5. Tiroid Nodülü Olan Hastaların Takibi.....	35
2.3. NODÜLER GUATR TEDAVİSİ	37
2.4. FOLLİKÜLER ADENOM	39
2.5. TİROİDİN MALİGN TÜMÖRLERİ	41
2.5.1. Genel Bilgiler.....	41
2.6. MALİGN TİROİD TÜMÖRLERİ	43
2.6.1. Papiller Tiroid Kanseri	43
2.6.1.1. Papiller Tiroid Karsinom Varyantları	47
2.6.1.2. Papiller Mikrokarsinom	49
2.6.1.3. Papiller Karsinomda Prognostik Faktörler	49
2.6.1.4. Papiller Karsinomda Nüks ve Mortalite	51
2.6.2. Foliküler Tiroid Karsinomu.....	51
2.6.2.1. İnvazyon Derecesine Göre Foliküler Tiroid Karsinomu Tipleri	54

2.6.2.1.1. Kapsüllü, Minimal İnvazif Tip	54
2.6.2.1.2. Kapsülsüz, Yaygın İnvazif Tip	54
2.6.2.2. Hücre Tiplerine Göre Folliküler Tiroid Karsinomu Varyantları	54
2.6.2.2.1. Onkositik Varyant.....	54
2.6.2.2.2. Berrak Hücreli Varyant.....	55
2.6.2.3. Folliküler Tiroid Karsinomunda Prognoz.....	55
2.6.2.4. Folliküler Tiroid Karsinomunda Nüks ve Mortalite	55
2.6.3. Az Differansiye (İnsüler, Solid veya Trabeküler) Karsinom.....	55
2.6.4. İndifferansiye (Anaplastik) Karsinom	56
2.6.5. Medüller Tiroid Karsinomu	58
2.6.6. Tiroidin Primer Malign Lenfoması.....	60
2.6.7. Metastatik Tiroid Tümörleri	61
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	62
3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	62
3.1.1. Laboratuvar.....	62
3.1.2. Konvansiyonel Ultrasonografi (USG)	63
3.1.3. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB).....	64
3.1.4. Sitolojik Değerlendirme.....	64
3.1.5. Histopatolojik Değerlendirme	64
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	65
4. BULGULAR.....	66
4.1. LABORATUAR VE SİNTİGRAFİ SONUÇLARI.....	67
4.2. HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARI	69
4.3. HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARA GÖRE DEMOGRAFİK, LABORATUAR VE SİNTİGRAFİ VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	72

4.4. BENİGN VE MALİGN HİSTOPATOLOJİYE SAHİP NODÜLLERİN ULTRASONOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	74
4.5. MALİGN VE BENİGN HİSTOPATOLOJİYE SAHİP NODÜLLERDE PARANKİMDE KRONİK TİROİDİT VARLIĞI.....	76
4.6. HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARINA GÖRE BENİGN VE MALİGN GRUPLARI AYIRT ETMEDE BELİRLEYİCİ OLAN FAKTÖRLER.....	76
5. TARTIŞMA.....	79
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	85
7. KAYNAKLAR.....	86
8. ÖZGEÇMİŞ.....	103

ÖZET

Giriş: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB), tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde hızlı, güvenli, minimal invaziv, ucuz ve büyük oranda kabul gören bir methodur. İİAB ile tiroid nodüler hastalığı olanların cerrahi tedavisinde dramatik bir azalmaya neden olmuş ve opere edilen hastalardaki malignite oranını %50 artırmıştır. İİAB'nin tanısal kategorisindeki en çelişkili kategori Önemi Belirlenemeyen Atipi (ÖBA) / Önemi Belirlenemeyen Folliküler Lezyon (ÖBFL)'dur. Bu kategori malignansi için düşük risk (%5-15) içerdiği için Bethesda Sistemi (BS) bu kategorideki nodüllerde biyopsi tekrarını önermektedir. Biz bu çalışmamızda, sitolojisi ÖBA ve ÖBFL tanısı olan tiroid nodüllerindeki malignansi oranını değerlendirmeyi ve malignansi ile ilişkili ultrasonografik, klinik, laboratuvar özelliklerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız sitolojisi ÖBA ve/veya ÖBFL tanısı ile opere olan 268 hastanın bilgilerinin retrospektif olarak taranması ile gerçekleştirildi. Standart ultrasonografi (USG) kullanılarak yapılmış olan ölçüm kayıtları retrospektif olarak tarandı. Nodül lokalizasyonu, çapı, halo varlığı, ekojenitesi, kenar düzeni, nodül içeriği, kalsifikasyon varlığı, hastaların tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri, sintigrafik ve histopatolojik bulguları değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 268 hastanın 276 nodülüne ait sonuçlar değerlendirildi. Nodüllerin 188'i ÖBA grubunda, 91'i ÖBFL grubunda idi. Malign histopatolojik sonuç oranları sırasıyla ÖBA grubunda %24.3, ÖBFL grubunda %19.8, her iki grubun toplamında ise %22.8 olarak bulundu. Maligniteyi öngörmeye belirleyici özellikler, tüm nodüller değerlendirildiğinde, nodülün hipoekoik olması ve cidar kanlanması artmış olması idi. Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde nodülün hipoekoik olması ÖBA grubunda, cidar kanlanması artmış olması ise ÖBFL grubunda maligniteyi öngörmeye belirleyici bir özellik olarak belirlendi.

Sonuç: Çalışmamızda sitolojik olarak ÖBA ve ÖBFL olarak tanımlanan nodüllerdeki malignansi oranının literatürde bildirilen oranlardan daha yüksek olduğunu belirledik. Bu nedenle, bu kategorideki nodüllere önerilen biyopsi tekrarının hastanın klinik, ultrasonografik özelliklerinin de göz önünde bulundurularak tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Tiroid nodülü, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi, Bethesda sistemi, ultrasonografi, histopatoloji

ABSTRACT

Introduction: In the evaluation of thyroid nodules, fine-needle aspiration cytology (FNAC) is the widely accepted and safe, simple, rapid and minimally invasive method. FNAC has allowed a dramatic decrease in surgical treatment of patients with thyroid nodular disease, enhancing the percentage of malignant operated nodules over 50 %. The most controversial category in the FNAC is 'atypia of undetermined significance'(AUS) or alternatively 'follicular lesion of undetermined significance'(FLUS). As this category implies low malignancy risk (5 %- 15 %), Bethesda System recommends repeat FNAC to these nodules. In our study, we aimed to investigate the malignancy rate of thyroid nodules of AUS and FLUS and also to evaluate the presence of biochemical, clinical and echographic features possibly predictive of malignancy related to AUS and FLUS.

Material and Methods: Data of 268 patients operated for AUS and FLUS cytology were screened retrospectively. Records of standard ultrasonography (USG) data were obtained. Nodule localization, diameter, presence of halo, echogenicity, margin regularity, texture and calcification, thyroid function tests, thyroid antibodies scintigraphy and histopathological results were evaluated.

Results: Total 276 nodules of 268 patient's results are evaluated. 188 of these nodules were in the AUS group, whereas 91 are in the FLUS group. Malignancy rates were 24.3 % in the AUS group, 19.8 % in the FLUS group and 22.8 % in both groups. In the evaluation of all nodules the predictive features of malignancy are hypoechogenicity and peripheral vascularisation of the nodule. In the AUS group the predictive feature of malignancy is only hypoechogenicity, and peripheral vascularisation in the FLUS group.

Conclusion: In our study, we determined that the malignancy rate in the nodules which are diagnosed as AUS and FLUS in the cytology are higher

than the anticipated literature rate. Therefore, we think that, the recommended management of repeat FNAC in these groups must be reconsidered with the clinical and ultrasonographic features.

Key Words: Thyroid nodule, fine-needle aspiration cytology, Bethesda System, ultrasonography, histopathology

SİMGELER VE KISALTMALAR

18F-FDG-PET	: 18 Fluorine - Fluorodeoksiglikoz - Pozitron Emisyon Tomografisi
AFIP	: Armed Forces Institute of Pathology
Anti-TPO Ab	: Anti Tiroid Peroksidaz Antikor
Anti- Tg Ab	: Anti Tiroglobulin Antikor
ATA	: Amerikan Tiroid Birliği (American Thyroid Association)
BS	: Bethesda Sistemi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
CEA	: Karsino embriyojenik antijen
DTK	: Differansiye Tiroid Kanseri
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGF	: Epitelyal growth faktör
EGFR	: Epidermal growth faktör reseptörü
ESG	: Elastosonografi
FN	: Folliküler Neoplazi
FNŞ	: Folliküler Neoplazi Şüphesi
FTK	: Folliküler Tiroid Kanseri
Gsα	: Guanil Nükleotid Proteinin alfa alt birimi
HHK	: Hurtle Hücreli Tiroid Kanseri
¹²³ I	: İyot 123
¹³¹ I	: İyot 131
İNSİ	: İntranükleer Sitoplazmik Psödoinklüzyon
LAP	: Lenfadenopati
MALT	: Mukoza ilişkili lenfoid doku

MAP	: Mitojen-Aktive Protein
MEN	: Multiple Endokrin Neoplazi
MNG	: Multinodüler Guatr
MRI	: Manyetik Rezonans İncelemesi
MŞ	: Malignensi Şüphesi
MTK	: Medüller Tiroid Karsinomu
NCI	: Uluslararası Kanser Enstitüsü
NIS	: Sodyum-iyot Taşıyıcısı
ÖBA	: Önemi Belirlenemeyen Atipi
ÖBFL	: Önemi Belirlenemeyen Folliküler Lezyon
PEI	: Perkütan Etanol Enjeksiyonu
PLA	: Perkutan Lazer Ablasyon
PPAR	: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör
PTK	: Papiller Tiroid Kanseri
PTM	: Papiller Tiroid Mikrokarsinomu
RAI	: Radyoaktif İyot
RET	: REarranged during transfection)
RI	: Rezidivite İndeksi
sT4	: Serbest Tiroksin
sT3	: Serbest Triiyodotironin
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
Tc ^{99m}	: Teknesyum 99m
Tg	: Tiroglobulin
TDG	: Toksik Diffüz Guatr
TDNG	: Toksik Diffüz Nodüler Guatr
TDMNG	: Toksik Diffüz Multinodüler Guatr
TGF- α	: Transforming growth faktör- α
TGF- β	: Transforming growth faktör- β

TİİAB	: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
TMNG	: Toksik Multinodüler Guatr
TNG	: Toksik Nodüler Guatr
TSİg	: Tiroid Stimulan İmmünglobulin
TSH	: Tiroid stimule edici hormon
TRAb	: TSH reseptör uyarıcı antikoru
USG	: Ultrasonografi
VIP	: Vazoaktif intestinal peptid

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Tiroid nodüllerinin internal içeriği	15
Şekil 2.2. Spongioform nodül örneği (S.B. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği arşivinden)	15
Şekil 2.3. Nodül şekilleri	16
Şekil 2.4. Sınırlarına göre tiroid nodülleri,	17
Şekil 2.5. Tiroid nodüllerinin ekojenitesi	19
Şekil 2.6. Tiroid nodülünde kalsifikasyonlar	21
Şekil 2.7. A: Sağ lobda hipoekoik halosu olan izoekoik nodül; B: Kolor doppler ile halonun olduğu vasküler yapı (S.B. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği arşivinden)	22
Şekil 2.8. Hipoaktif nodül	24
Şekil 2.9. Hiperaktif nodül	24
Şekil 2.10. Tiroid nodüllerine yaklaşım (ATA 2009 Tiroid Klavuzundan alınmıştır)	28
Şekil 2.11. ÖBA sınıfında bulunan belirsiz yapısal paterndeki Tiroid İİAB örneği (Papanicolaou boyası)	33
Şekil 2.12. Büyük, soluk, groove yapan çekirdekler içeren seyrek folliküler hücreler içeren benign görünümde Tiroid İİAB ve bu nedenle de ÖBA sınıfında yer almakta (Papanicolaou boyası)	33
Şekil 4.1. Tiroid fonksiyon testleri ve ultrasonografi sonuçlarına göre ÖBA ve ÖBFL gruplarında tanı dağılımları	67

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Tiroid nodüllerine neden olan durumlar.....	7
Tablo 2.2. Tiroid nodüllerinde malignite riski taşıyan durumlar:	9
Tablo 2.3. Tiroid sintigrafisi endikasyonları	25
Tablo 2.4. Nodülün sonografik veya klinik özelliklerine göre TİİAB önerileri	27
Tablo 2.5. Tiroid sitopatoloji tanımlamasında Bethesda Sistemi:	30
Tablo 2.6. Bethesda Sistemine göre malignensi riskleri ve önerilen klinik yaklaşım	30
Tablo 2.7. Önemi belirlenemeyen atipi ve önemi belirlenemeyen foliküler lezyonu tanımlayan sitolojik durumlar	34
Tablo 4.1. Hasta grubunun tiroid fonksiyonlarına göre dağılımı	67
Tablo 4.2. Hasta grubunun tiroid antikoru varlığına göre dağılımı	68
Tablo 4.3. Sintigrafi ile değerlendirilmiş nodüllerin aktivite durumuna göre dağılımı	68
Tablo 4.4. Grupların USG ile belirlenmiş morfolojik özelliklerinin karşılaştırması.....	69
Tablo 4.5. Çalışma grubunun histopatoloji sonuçlarının karşılaştırması.....	70
Tablo 4.6. Nodüllerin histopatolojik sonuçlarına göre alt gruplara dağılımı.....	70
Tablo 4.7. Histopatolojide PTK ve PTMK olarak belirlenen nodüllerde alt histopatolojik gruplar	71
Tablo 4.8. Gruplara göre tümör özelliklerinin karşılaştırılması	71
Tablo 4.9. Histopatolojik olarak alt gruplarda yaş ortalamaları	72
Tablo 4.10. Histopatolojik olarak alt gruplarda cinsiyet dağılımı	73
Tablo 4.11. Histopatolojik olarak alt gruplarda tiroid fonksiyonları.....	73
Tablo 4.12. Histopatolojik olarak alt gruplara göre nodüllerin sintigrafi sonuçları	74

Tablo 4.13. Benign ve malign histopatolojiye sahip nodüllerde USG bulguları.....	75
Tablo 4.14. Benign ve malign nodüllerde parankimde histopatolojik olarak kanıtlanmış kronik tiroidit varlığı.....	76
Tablo 4.15. Benign ve malign histopatoloji sonuçlarını belirlemede etkili faktörler	76
Tablo 4.16. ÖBA grubu içerisinde çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde, patoloji sonuçlarına göre benign ve malign gruplarını ayırt etmede etkili olabilecek risk faktörlerinin tek değişkenli analiz sonuçları	77
Tablo 4.17. ÖBFL grubu içerisinde çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde patoloji sonuçlarına göre benign ve malign grupları ayırt etmede etkili olabilecek aday risk faktörlerinin tek değişkenli analiz sonuçları	78
Tablo 5.1. Literatürde ÖBA/ÖBFL saptanan hastalardaki malignansi oranları.....	80

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nodüler guatr, özellikle iyot eksikliğinin olduğu bölgelerde tiroid bezinin en sık görülen hastalığıdır (1,2). Tiroid nodülleri, erişkinlerde palpasyon ile %4-8 oranında saptanırken, tiroid ultrasonografi (USG) ile %41, otopsi serilerinde ise %50 oranında bulunmaktadır (3). Tiroid nodüllerinin saptanmasında USG yararlı bir yöntemdir ancak malign ve benign lezyonların ayırıcı tanısında çok doğru bilgiler vermeyebilir (1).

Malign tiroid nodüllerinin ultrasonografik özellikleri çeşitli çalışmalarda, hipoekojenite, mikrokalsifikasyon varlığı, kenar düzensizliği, halo yokluğu, nodül içi artmış akım, lokal invazyon ve bölgesel lenfadenopati olarak saptanmıştır (1,2). Bu kriterlerin duyarlılık ve özgüllüğü çalışmadan çalışmaya değişmektedir (3). Ayrıca yaş, cinsiyet, boyun bölgesine radyoterapi öyküsü, ailede tiroid kanseri öyküsü de tiroid malignensisi ile ilişkili klinik özelliklerdir. Fizik muayene bulgularından nodülün sert olması, hızlı büyümesi, etraf dokuya fiksasyonu, vokal kord paralizisi malignite olasılığını arttırmaktadır (4,5). Tartışmalı olmasına rağmen, nodül boyutunun büyük olması da, benzer şekilde tiroid karsinomu varlığı ile ilişkili gözükmektedir (6,7).

Günümüzde tiroid nodüllerinin malign- benign ayırımında, en sık kullanılan, hızlı, basit, en az invaziv, ucuz ve güvenilir olan yöntem ince iğne aspirasyon materyallerinin sitolojik incelemesidir (8-13). Çoğu vakada, sitolojik inceleme benign veya malign tiroid hastalığında tanısal bilgi sağlar (8) ve halen operasyon öncesi tanı ve kanser riskinin belirlenmesinde altın standarttır (10,14). Deneyimli ellerde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinin (TİİAB) tanısal doğruluğu %80-95'e kadar çıkar (15). TİİAB tanısal duyarlılığı %89-98, özgüllüğü %92 olarak bildirilmektedir (6,16-19).

TİİAB'de yeterli hücrel örneklemeye bile bazı kısıtlılıklar vardır ve bu durum %4-15 oranında belirsiz sonuçlara neden olmaktadır (20). Bu kategori merkezlere göre, TİİAB sonuçlarının %6-55'ini kapsamaktadır (21) ve

klinisyenler için tanısal karışıklığa neden olmaktadır. Tiroid sitopatolojisini raporlayan Bethesda Sistemi (BS), sitolojik tanımlamaları düzeltmek ve klinik tartışma ve tedaviyi düzenlemek amacı ile geliştirilmiştir (14). Her kategori, malignite riski ile ilişkisine dayanılarak sınıflandırılmış ve klinisyenlere kanıta dayalı tedavi kılavuzları sağlamıştır (22). BS'e göre, önemi belirlenemeyen atipi (ÖBA) / önemi belirlenemeyen folliküler lezyon (ÖBFL) heterojen bir kategori olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sonuçlar non-neoplastik tanımı için beklenenden daha fazla belirsiz sitolojik bulgu içeren, folliküler neoplazi veya malignensi şüphesi için hücresel veya yapısal atipinin yeterli olmadığı vakalardır. Bu nedenle esas hedefi, tiroid lezyonlarına doğru yaklaşımı belirlemek olan klinisyenler için belirsiz sitoloji gri bir zon oluşturmaktadır (20). BS'nin oluşturulduğu çalışma grubunda tek bir terminoloji üzerinde fikir birliğine ulaşılamamış ve bu kategorilerden bir tanesinin seçilmesi önerilmiştir (13). Pratik olarak bu lezyonların çoğu cerrahi olarak çıkarılır ve sadece az bir kısmı maligndir (8,13). Bu belirsiz sitolojideki lezyonların, gerçek malignensi sıklığı tam olarak bilinmemektedir, çünkü hepsi histolojik olarak kontrol edilmemektedir. Literatürdeki veriler de heterojendir(14).

Literatürde ÖBA olarak değerlendirilen sitolojiye sahip tiroid nodüllerinde malignensi oranı opere olan hastalarda %25 olarak bildirilmiştir. Opere olmayan grup da göz önünde tutulursa bu oranın %5-15 aralığında olduğu tahmin edilmektedir (8,13-14). Histopatolojik olarak en sık rastlanan tümör ise papiller tiroid kanseridir (PTK) (13).

ÖBFL'daki malignensi sıklığı ile ilgili ÖBA'ya göre farklı oranlar bildirilmiştir (20). Tüm folliküler lezyonlardaki kanser oranı (opere olan ve olmayanlarda) bazı çalışmalarda %20 civarında iken, tüm literatür göz önünde tutulduğunda bu oranın %4.9-35 aralığında değiştiği görülmektedir (13,23-25).

Biz bu çalışmada, kendi hasta grubumuzda TİİAB sonucunda, ÖBA ve ÖBFL olarak tanımlanan lezyonlardaki malignensi sıklığını belirlemeyi ayrıca ÖBA ve ÖBFL ile ilişkili malignensinin muhtemel belirleyicileri olarak klinik, biyokimyasal ve sonografik özellikleri değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NODÜLER GUATR

Ötiroid guatr, inflamasyon veya neoplazi ile ilişkili olmayan tiroid dokusu büyümesi ile karakterli tiroid genişlemesidir (19). Tiroid nodülleri ise, tiroid hücrelerinin anormal büyümesine bağlı, tiroid bezinin içinde, kendini çevreleyen tiroid parankiminden ayırt edilebilen küresel veya elipsoid yapıda oluşumlardır.

2.1.1. Epidemiyoloji

Nodüler guatr, günümüzde sık rastlanan bir endokrin patolojidir ve prevalansı önemli ölçüde çalışmanın yapıldığı bölgedeki iyot alımına bağlı olarak değişmektedir (19). Guatrın endemik olduğu, iyot eksikliğinin orta veya şiddetli derecede olduğu ülkelerde prevalans daha yüksektir. İyot proflaksisi yapılan bölgelerde ise palpabl tiroid nodülleri genel popülasyonda %4-5 oranında görülmektedir. Otopsi serilerinde tiroid nodüllerinin insidansı oldukça yüksektir. Mayo klinik verilerine göre yapılan 1000 otopside tiroid ağırlığının ve nodüleritesinin arttığı bulunmuştur. %50'sinde bir veya birden fazla nodül saptanırken, %12'sinde soliter nodül izlenmiştir. Tiroid karsinom oranı ise %2,1 bulunmuştur. Nonpalpabl nodüllerin tiroid ultasonografisi ile insidansının saptanması farklı çalışmalara göre %10-60 olarak bulunmuştur (26).

2.1.2. Etyopatogenez

Non-neoplastik tiroid nodülleri spontan olarak ortaya çıkan glandüler hiperplazi sonucu gelişirler. Tiroid nodülleri tek veya birden fazla olabilir. Soliter tiroid nodülü ile multinodüler guatrın (MNG) aynı patogeneze sahip

oldukları görüşü giderek yaygınlık kazanmaktadır. Diffüz olarak büyüyen basit guatlarda olduğu gibi nodül oluşumunda da tiroid bezinin herhangi bir nedenle aşırı uyarılması söz konusudur. Bazı folliküllerin bu uyarıya daha duyarlı oldukları ve hiperplazi ile cevap verdikleri gösterilmiştir. Hiperplaziye uğrayan bu folliküller bir araya gelerek soliter bir nodül oluşturabilirler ya da bu hiperplazik folliküller yaygın olarak tiroid içine dağılmışlardır ve birleşerek birden çok nodül meydana getirirler.

Tiroid hormon sentezini bozan herhangi bir faktöre karşı tiroid bezi büyümesinden sorumlu major faktör tiroid stimule edici hormon (TSH)'dir. Serum TSH seviyesi non-toksik guatrı olan çoğu hastada normaldir. Deneysel olarak, iyot eksikliğinin, sıçanlarda normal TSH düzeylerine rağmen tiroid büyümesine sebep olduğu saptanmıştır. Böylece, tiroid bezindeki iyot düzeyini değiştirecek bütün faktörler, normal TSH düzeyine cevaben guatr gelişimine neden olabilmektedir (19).

TSH salgılayan hipofiz adenomunda, kanda artmış TSH düzeyi tipik olarak tiroid bezinde büyümeye neden olur. Benzer şekilde, Graves hastalığında da TSH reseptör uyarıcı antikör (TRAb) etkisine bağlı olarak guatr görülür. Bunların yanı sıra TSH reseptör geninde aktive edici mutasyon ile ilişkili otozomal dominant non-otoimmün hipertiroidizmde de toksik tiroid hiperplazisi saptanabilir. Bu durum, tiroid hiperplazisi gelişiminde TSH- TSH reseptör etkileşiminin önemine işaret etmektedir (19).

TSH bağımlı ve bağımsız bütün yolaklar, tiroid follikül hücrelerinin büyüme ve işlevlerinde rol alarak guatrojen süreçte rol oynarlar. Özellikle de kan akımı ya da otokrin- parakrin yolla gelen bazı büyüme faktörleri tiroid hücrelerinin proliferasyon ve farklılaşma sürecinde düzenleyici etki gösterirler (19).

Tiroid follikül hücrelerinin uyarılması dışında, patogeneizde rol alan ikinci bir faktör, mutasyonlardır. Bir hücrede somatik bir mutasyon ve hücrenin aşırı proliferasyon yeteneği kazanarak çoğalması, monoklonal bir nodül oluşmasına yol açabilir. Bu tip nodüllerde, daha benzer yapıda folliküller ve de

ağırlıklı olarak mikrofolliküller özellik olabilmektedir. Mutasyon, tirostteki farklı sinyal sisteminde olabilir. Ağırlıklı bir mutasyon veya daha fazla kademeli mutasyonlarda benign veya malign bir neoplazi oluşabilir. Ağırlıklı olmayan bir mutasyonda ise monoklonal bir neoplazik anlam taşımayan nodül gelişir. Mutasyonlar çoğunlukla doku büyüme faktörü sinyal sisteminde olur. TSH reseptör, Gs sunüiti gsp protein mutasyonu araştırmalarda nodüllerde %7-38 oranında bildirilmiştir. Epitelyal growth faktör (EGF), proliferatif özelliğe sahip bir doku büyüme faktörüdür ve mutasyonu genellikle neoplazilere neden olmaktadır. Ayrıca, hiperplastik tiroid dokusunda da EGF reseptörü artmıştır, bu durumda EGF'nin dokuda daha ağırlıklı algılanmasına ve sonuçta nodül oluşumuna yol açabilmektedir. Transforming growth faktör- α (TGF- α)'da potent bir proliferatif faktördür ve benign ve malign neoplazilerde ve multinodüler guatrlar da ekspresyonu artmıştır. Özellikle otonom büyümede önemlidir. TGF- β büyümeyi baskılayan bir faktördür. TGF- β etkinliğinin azalması veya cevapsızlık durumunda tiroisit proliferasyonu engellenemeyecektir. Tiroisitlerde somostatin cevapsızlığı da nodül oluşumunda bir başka faktördür (27).

Soliter nodüllerin yaklaşık yarısı koloidal nodül adı verilen kolloid doku folliküllerinden oluşur ve belirgin bir fibröz kapsülle tam olarak çevrelenemezler. Bunlar daha çok fokal yapılardır. Bu tümörlerin gerçek bir kapsülleri yoktur ve çoğunlukla parankim dejenerasyonu, hemosiderozis ve kolloid fagositozu gösterirler.

Nodüller histolojik olarak düzensiz biçimde büyümüş ve içe doğru kıvrım yapmış folliküller ile daha uzun epitelle çevrelenmiş ve küçük kolloid damlacıkları içeren kolloid kümeleri içerirler. İnkomplet bir kapsüle sahip olma eğilimindedirler ve genellikle tiroid parankimi ile sınırları net ayrılmamıştır. Ancak bazen nodüller normal parankimden belirgin olarak lokalize olma eğilimindedirler.

2.1.3. Klinik Bulgular

Genellikle tiroid nodülleri normal tiroid hormon sekresyonu gösterirler. Çünkü nodüllerin %85-90'ı iyot konsantrasyonu yapamaz ve tiroid hormonu sentezleyemezler. Otonom nodüllerde de artmış tiroid hormon salınımı ve takiben subklinik ya da aşikar tirotoksikoz olabilir. Tiroid fonksiyonları normal olanlarda klinik bulgular genellikle tiroid büyüklüğü ile ilişkilidir. Büyük gutarlarda; trakeayı, özefagusu ve boyun damarlarını iterek veya baskılayarak çeşitli semptomlara neden olurlar; inspratuar stridor, disfaji, boğulma hissi. Reküren laringeal sinire bası ses kısıklığına neden olabilir ve daha çok karsinomla ilişkilidir. Nodül yada kist içine kanama, akut ve ağrılı lokalize bir şişliğe neden olarak tıkanma bulgusu oluşturabilir (19).

2.2. TIROID NODÜLLERİNE YAKLAŞIM

Nodüler tiroid hastalığı, özellikle iyot eksikliğinin olduğu bölgelerde, tiroid bezinin en sık hastalığıdır (1,2). Tiroid nodüllerinin palpasyon ile yaklaşık %5'i saptanabilirken, ultrasonografi (USG) ile bu oran %50'lere kadar çıkmaktadır (2). Palpasyonla bir tiroid nodülü saptanan hastaların %20-48'de USG ile daha fazla nodül saptanmıştır (28). Palpasyonla en az 1 cm boyutundaki nodüller saptanabilirken, USG ile 2 mm'e kadar olan nodüller saptanabilir (29).

Hem benign hem de malign durumlar tiroid nodülüne neden olabilir (28). Tiroid nodülüne neden olan durumlar Tablo 2.1'de listelenmiştir. Tiroid nodülleri genellikle benign hiperplastik (veya koloidal) nodüller veya benign folliküler adenomlardır (19). Tiroid nodüllerinin çoğu benign iken, %5-7 maligndir (3,14).

Gerçek neoplazileri, hiperplastik nodüllerden ayırt etmek ve benign-malign nodül ayrımı yapmak zordur (19). Normal bireylerde yapılan sağlık taramalarının artması ve görüntüleme yöntemlerinin artan kullanımı ile bu

sorun daha da yaygın hale gelmektedir. Başka nedenlerle yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ile tesadüfen saptanan tiroid insidentalomalari da malignensi riski taşırlar. USG ve gerekirse TİİAB ile değerdendirilmelidirler (28). Nodüller nadiren 18 Fluorine-Fluorodeoksiglikoz- Pozitron Emisyon Tomografisi (18F-FDG-PET) sırasında da saptanabilirler (%2), bu durumda yüksek malignensi riski taşırlar (28,30,31). Bu şekilde saptanan nodüller USG ile değerdendirildikten sonra TİİAB yapılmalıdır. Tc 99 MIBI ile yapılan tiroid sintigrafisinde saptanan lezyonlar yüksek malignensi riski taşırlar ve USG ile değerdendirilmelidirler (28).

Tablo 2.1. Tiroid nodüllerine neden olan durumlar

• Benign nodüler guatr
• Kronik lenfositik tiroidit
• Basit veya hemorajik kist
• Folliküler adenoma
• Subakut tiroidit
• Papiller karsinoma
• Folliküler karsinoma
• Hurtle hücreli karsinoma
• Az diferansiye karsinoma
• Medüller karsinoma
• Anaplastik karsinoma
• Primer tiroid lenfoması
• Sarkoma, teratoma
• Metastatik tümörler

2.2.1. Öykü ve Fizik Muayene

Tiroid nodülü ile karşılaşıldığında cerrahi tedavi, medikal tedavi veya takip kararı öykü, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, görüntüleme bulguları ve sitolojik veriler birlikte değerdendirilerek verilmelidir.

Hastanın hikayesinde, ailede benign veya malign tiroid hastalığı varlığı mutlaka sorgulanmalıdır (28). Anamnezde, maligniteyi düşündürecek faktörler arasında; çocukluk döneminde baş-boyun bölgesine ışın alma veya kemik iliği nakli için tüm vücut ışınlama öyküsü, iyonize radyasyona maruz kalma, 1.derece akrabalarda tiroid kanseri veya ailesel medüller tiroid kanseri, Multipl Endokrin Neoplazi tip-2 (MEN-2), ailesel PTK, ailesel polipozis coli, Cowden sendromu ve Gardner sendromu sayılabilir (32). Malignensiyi düşündüren diğer özellikler ise genç yaş (<20 yaş) veya ileri yaş (>60 yaş), erkek cinsiyeti, nodülün hızlı büyümesi, konuşma, yutkunma ya da nefes almada son zamanlarda olan güçlüklerdir (19,28).

Öyküde benign hastalığı düşündüren özellikler ise ailede Hashimoto tiroiditi, benign tiroid nodülü öyküsü olması, hipo veya hipertiroidi semptomları, nodülde ağrı ve hassasiyet oluşturan ani boyut artışı (kistik nodül veya subakut tiroidit göstergesi) olarak sayılabilir (19).

Tiroid nodülleri olan çoğu hastada, semptom yoktur ya da çok azdır. Genellikle fizik muayenede veya herhangi başka bir nedenle yapılan görüntüleme yöntemlerinde saptanırlar (28). Fizik muayenede; nodülün lokalizasyonu, yapısı, hareketli olup olmadığı, hassasiyet olup olmadığı ve servikal lenf nodları da mutlaka değerlendirilmelidir. Sert, fikse lenfadenopati varlığı, vokal kord paralizisi, obstrüktif semptomlar maligniteyi düşündürür. Bununla birlikte, bir çalışmada reküren laringeal sinir paralizisi olan hastaların %40'nda benign hastalık saptanmıştır (33). Differansiye tiroid kanserleri (DTK) nadiren tanı anında obstrüksiyona, vokal kord paralizisine veya özefagial semptomlara neden olurlar. Bu nedenle, bu semptomların olmaması, malignensiyi dışlamaz. Nodülde aniden gelişen ağrı, genellikle kistik nodüldeki kanamaya bağlıdır. Bununla birlikte, nodülde progresif bir ağırlı büyüme de anaplastik karsinoma veya tiroidin primer lenfoması da düşünölmelidir (28). Tiroid bezi yakınında, supraklavikular bölgede veya servikal zincirde büyümüş lenf bezleri, ipsilateral büyük lenf nodülleri tiroid kanserini düşönüren bulgular arasındadır.

Çoğu çalışmada, insidental ya da non-palpabl tiroid nodüllerindeki malignite oranının palpabl nodüllerle aynı olduğu gösterilmiştir (19). Boyutu 1 cm'den küçük olan papiller tiroid mikrokarsinomları (PTMK) çok iyi prognoza sahip olduğu için çoğu araştırmacı sadece 1 cm'den büyük olan nodüllerin ve klinik ya da sonografik şüpheli olan nodüllerin araştırılmasını önermektedir (4,9,34,35).

Çalışmalarda, birden çok nodül varlığının tiroid kanseri olasılığını azaltmadığı gösterilmiştir. Birden çok nodülü olan hastalarda, nodül başına malignite olasılığı azalmaktadır ancak bu azalma ortalama olarak nodül sayısı ile orantılıdır ve bu nedenle hasta başına düşen oran, tek nodülü olan hastalarla aynıdır. Tiroid kanserleri sıklıkla dominant nodüldedir, ancak ortalama 1/3 vakada kanser dominant olmayan nodülde ortaya çıkar (19).

Prospektif ve retrospektif çalışmalarda, öykü ve fizik muayenede malignite kararının sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %60 ve %80'dir (19). Tablo 2.2'de tiroid nodüllerinde malignite riski taşıyan durumlar belirtilmiştir (28).

Tablo 2.2. Tiroid nodüllerinde malignite riski taşıyan durumlar:

• Boyun ve baş bölgesine radyasyon öyküsü
• Ailede Medüller tiroid kanseri, MEN-2 veya PTK öyküsü
• <14 yaş veya >70 yaş
• Erkek cinsiyet
• Büyüyen nodül
• Sert nodül
• Servikal lenfadenopati varlığı
• Fikse nodül
• Disfoni, disfaji, dispne

2.2.2. Laboratuvar Testleri

Tiroid nodülü olan hastanın başlangıç laboratuvar değerlendirilmesinde ilk test yüksek duyarlılıklı yöntem ile serum TSH ölçümüdür. TSH düzeyi,

referans aralığının dışında ise ikinci aşamada serbest tiroid hormonları, Anti Tiroid Peroksidaz Antikoru (Anti-TPO Ab) veya TRAb gereğinde ölçülmesi gereken testlerdir (28).

TSH düzeyi düşük ise, serbest tiroksin (sT4) ve serbest triiyodotironin (sT3) düzeyleri hipertiroidi veya santral hipotiroidi açısından değerlendirilmelidir (28). Düşük TSH düzeyi varlığında, serbest tiroid hormon düzeyi normal olsa bile, toksik veya otonom fonksiyonel nodüller açısından ⁹⁹Tcm veya Iyot 123 (¹²³I) ile tiroid sintigrafisi yapılmalıdır (19).

Sintigrafi ile nodül hiperfonksiyone (tutulmuş nodülü çevreleyen normal parankimden daha fazla) saptandığında, Amerikan Tiroid Birliği (American Thyroid Association- ATA) önerisi, malignite riskinin düşük olması nedeni ile sitolojik incelemeye gereksinim duyulmadığı yönündedir.

TSH düzeyi yüksek ise, hipotiroidi açısından sT4 ve Anti-TPO Ab antikoru ölçülmelidir. Yüksek serum antikor düzeyleri ile birlikte difüz büyümüş veya küçük tiroid bez varlığında kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) düşünülür (28). Hashimoto tiroiditinde, malignite riskinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalarda bu hastalarda nodül saptandığında TİİAB yapılması önerilmektedir. (26,36). TSH ile malignite ilişkisini inceleyen bir çalışmada, TSH ile malignite arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca, yüksek TSH ile daha ileri kanser evresi ilişkili bulunmuştur.

Anti-tiroglobulin antikoru (Anti-Tg Ab), USG ve klinik bulguları kronik lenfositik tiroiditi düşündüren normal Anti-TPO Ab düzeyleri olduğu zaman ölçülmelidir. TRAb ise, hipertiroidisi olan hastalarda etiyolojiyi aydınlatmada önemlidir. Tiroid nodüllerinin tanısında tiroglobulin (Tg) düzeyi ölçümü, önerilmemektedir. Malignensi nedeni ile cerrahiye giden hastalarda potansiyel yanlış negatif sonuçların saptanması açısından yararlı olabilir (28).

Kalsitonin düzeyi, medüller tiroid kanseri (MTK) için bir belirteçtir ve tümör yükü ile koreledir. Ailesel MTK veya MEN-2 öyküsü olan hastalarda kalsitonin ölçümü zorunludur. TİİAB sonucu MTK saptanan durumlarda

cerrahiye gidecek vakalarda yetersiz cerrahiden kaçınmak ve takip için kalsitonin ölçümü önerilmektedir (28). Tiroid nodülü olan hastalarda MTK için kalsitoninin rutin ölçümü ise halen tartışmalıdır (37). Nodüler tiroid hastalığı ile yapılan çalışmalarda, MTK sıklığı %0.4-1.4 arasında bulunmuştur (28). Kalsitonin düzeyleri, pulmoner veya pankreatik endokrin tümörlerde, böbrek yetmezliğinde, ototimmün tiroid hastlığında, hipergastrinemide, alkol tüketiminde, sigara kullananlarda sepsis ve heterojenik antikalsitonin antikor varlığında artmaktadır. Ayrıca, yaş, cinsiyet, kilo, artmış kalsiyum düzeyleri, kullanılan teknik de kalsitonin düzeylerini etkiler (38-40). Yanlış pozitif sonuçlar; artmış cut-off değerleri ile azaltılabilir. Bu nedenle en az bir kez kalsitonin ölçümü yararlı olabilir (28). Eğer yüksek saptanırsa test tekrarlanmalı ve gene yukarıda bahsedilen faktörlerin yokluğunda pentagastrin stimuasyon testi ile tanı doğrulanmalıdır (41,42). Pentagastrin yokluğunda, uyarı kalsiyum ile yapılabilir. Uyarılmamış serum kalsitonin düzeyi 100 pg/ml'nin üzerinde ise MTK riski mevcuttur.

2.2.3. Görüntüleme Yöntemleri

2.2.3.1. Tiroid Ultrasonografisi

Tiroid lezyonlarını ve bunların çaplarını, yapılarını ve tiroid bezindeki değişiklikleri değerlendirmede yüksek rezolüsyonlu USG en duyarlı yöntemdir (43,44). 10 mHzlik yüksek rezolüsyonlu USG ile 2 mm'ye kadar olan tiroid kistleri ve 3-4 mm'lik solid lezyonlar saptanabilir (33).

Kistik nodüllerin takibi, USG'nun kullanıldığı bir diğer alandır. Pür kistik nodüller son derece nadirdir. Hemen hemen tüm kistler, sonografide sıklıkla kist duvarında küçük lezyon olarak görülen solid lezyonların hemoraji veya dejenerasyonunu yansıtır. Bu lezyonların çoğu solid ve kistik alanlarla kompleks yapıdadır. Literatürde kistik lezyonların malignensi riski ile ilgili çelişkili veriler vardır. Bazı çalışmalarda malignensi yok ya da çok az saptanırken (%0.5-3), bazılarında ise solid olanlara göre malignensi riski daha

az bulunmuştur. Sitolojik inceleme için, kist sıvısının aspirasyonu yapılmalıdır, çünkü, papiller tiroid kanseri de kistik yapıda olabilir. Kistik lezyonlarda malignensi riski olan durumlar; 3 cm'den büyük olması, kanlı aspirat olması ve tekrarlayan aspirasyonlardan sonra tekrar birikmesidir (33).

USG ile tiroid bezinin hacmi hesaplanabilir. Her bir lobun hacmi için;

Volüm= transvers x sagital x anteroposterior uzunluk x ($\pi/6$)

formülü kullanılır. Her iki lob için bulunan değerler toplanarak toplam tiroid hacmi hesaplanır (45).

USG, nodüllerin morfolojik özelliklerin belirlenmesi ve takibinde, geri kalan tiroid bezinin ve lenf nodu bölgelerinin değerlendirilmesinde ve TİİAB'ne rehberlik amacı ile kullanılan son derece yararlı bir yöntemdir (19).

Vaskülarite, renkli dopler veya power dopler USG ile görüntülenebilir. Renkli dopler ile kan akımının yönüne göre değerlendirme yapılır (yaklaşan akım; kırmızı, uzaklaşan akım; mavi). Bu değerlendirme probun duruş açısından etkilenir. Power dopler ise, akım yönünden ve probun duruş açısından etkilenmez. Küçük damarlar da dahil, dokunun kanlanması daha duyarlı olarak gösterir.

Morfolojik özellikler olarak, tiroid USG'de nodülün yeri, şekli, boyutu, sınırları, komponenti, ekojenitesi ve kanlanma paterni mutlaka belirtilmelidir. Amerikan Radyoloji Birliği, tiroid nodüllerinin malignensi ile ilişkili USG özelliklerini; çevre parankime göre nodülün hipoekojen olması, halo yokluğu, mikrokalsifikasyon varlığı, sınırların düzensiz olması ve anteroposterior çapının transvers çapından büyük olması, nodül için kan akımının artmış olması olarak tanımlamıştır (46). Bu kriterlerin, sensivite, spesifite ve doğruluğu çalışmadan çalışmaya değişmektedir.

Benign ve malign nodüllerin ayrımında, yeni ve noninvaziv bir yöntem olan elastosonografi de (ESG) son yıllarda giderek yaygın bir şekilde

kullanılmaya başlamıştır. Sert veya katı bir tiroid nodülü, artmış malignensi riski ile ilişkilidir (1,28). ESG, malignite belirteci olarak doku sertliğini değerlendirir ve benign-malign ayrımında fikir verir (3). Dışardan kuvvet uygulanarak, bası altında kalan dokuların yumuşak kısımlarının sert kısımlara oranla daha fazla deforme olması prensibine dayanan dinamik bir tekniktir (1,3). Renkli bir skala yardımı ile skorlama yapılır. Kırmızı en yüksek elastik gerilmeye (daha yumuşak içerikli), mavi ise hiç gerilme olmamasına (daha sert içerik) işaret eder (47). ESG ile yapılan skorlama, kalitatif bir metoddur (1). Son zamanlarda geliştirilen 2.kuşak ESG aletleri ile, renkli skalaya dayanan skorlamanın yanı sıra dokunun sertliğini kantitatif olarak değerlendiren strain indeks (strain oranı) tanımlanmıştır (1,48,49).

2.2.3.1.1. Tiroid Nodülünün Boyutu

Tiroid nodülünün boyutu benign ve malign nodül ayrımı için yeterli değildir. Sadece ultrasonografi ile belirlenebilen ancak palpe edilemeyen lezyon rastlantısal olarak saptandığından dolayı “*insidenteloma*” olarak tanımlanır. İnsidentolamaların aynı boyutta palpabl nodüllerle malignite riski eşittir. Genelde 1 cm’den büyük olan nodüllerin malignite riski taşıdığı düşünülmesi nedeniyle bu nodüller değerlendirmeye alınmaktadır. Ancak nodül boyutu 1 cm’in altında ise, hastanın anamnezinde baş ve boyuna radyoterapi öyküsü varsa, nodüle eşlik eden lenfadenopati varsa, ailede tiroid kanseri öyküsü varsa, nodülde şüpheli ultrasonografi özellikleri mevcutsa (solid, hipoekoik, düzensiz sınırlı, punktat mikrokalsifikasyon içeren, internal vaskülarizasyonu olan nodüller), 18F-FDG-PET’te tutulum saptandı ise bu nodüller de değerlendirmeye alınmalıdır (26).

Nodül boyutu izlem açısından önemlidir. Nodül boyutunda hızlı ve anlamlı büyüme olması maligniteye işaret etse de benign nodüllerde de büyüme olabileceği bilinmelidir. Ülkemizden yapılan 420 benign nodülü içeren bir çalışmada nodüllerin %15-30’unda nodül volümünde artış gözlenirken, nodüllerin 1/3’ü stabil kalmış, diğer 1/3’ünde ise küçülme gözlenmiştir (50).

Kistik nodüllerin solid nodüllere göre büyümesinin daha yavaş olduğu bildirilmiştir. Tiroid nodülünde hızlı büyüme anaplastik tiroid kanserinde, tiroid lenfomasında, sarkomada ve nadiren yüksek gradeli karsinomada gözlenmektedir (5). Nodül boyutundaki büyüme tanımında net bir konsensus olmamasına rağmen ATA'nın önerisi en az iki ölçümde nodül boyutunda %20 ya da en az 2 mm artış olması ya da nodül volümünde %50 artış olması tiroid nodülünün büyüme yönünde değerlendirilmesi için önemlidir (26). Buna rağmen tiroid volümündeki artışı %15 kabul eden gruplar da mevcuttur (5).

2.2.3.1.2. Tiroid Nodülünün İçeriği

Nodülün içeriği, kistik kısmın solid kısma oranına göre kategorize edilmiştir (Şekil 2.1) (5):

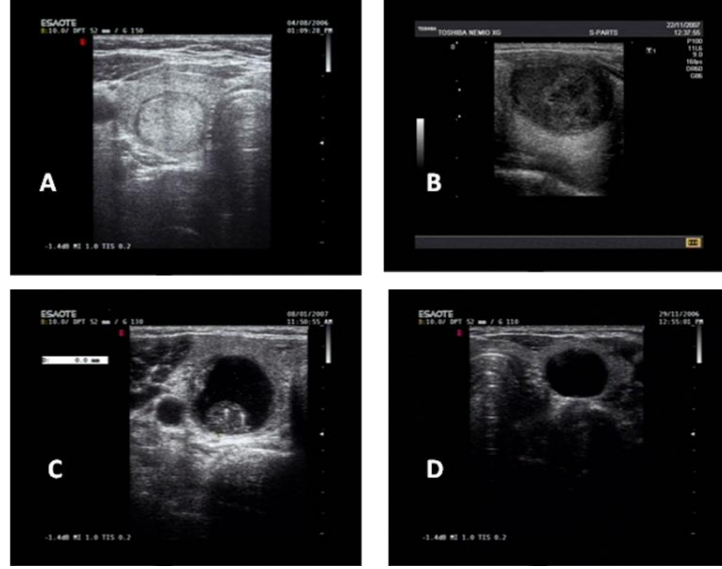
1. Solid: Kistik kısım <%10
2. Predominant (baskın) solid: Kistik kısmı %10 - 50
3. Predominant kistik: Kistik kısım %50 - 90
4. Kistik: Kistik kısım >%90

Genel olarak kistik nodüllerde tiroid kanseri riski düşük olmasına rağmen tüm tiroid kanserlerinin %13-26'sında kistik komponent bulunmaktadır. Kistik nodüllerin yaklaşık %5'inde malignite bildirilmiştir. Kistik nodülde vaskülarite ile birlikte solid komponent varlığı, solid kısmının eksantrik lokalizasyonu, solid kısmında mikrokalsifikasyon varlığı malignite varlığına, özellikle de PTK'ne işaret etmektedir (5,51).

İnce septalarla ya da izoekoik parankimle ayrılmış multipl mikrokistik alanlar içeren bir nodül (*spongiform görüntü*) benign nodül olarak adlandırılır ve USG'nin spesifitesi %99.7-100 aralığında bildirilmiştir (5,26).

Pür kistik nodüllerin malignite ihtimalinin düşük (<%2) olması nedeniyle ATA kılavuzu rutin TİİAB önermemektedir (26). Spongiform nodül tanımı ise nodülün volümünün %50'sinden fazlasının multipl

mikrokistik içerikle dolu olması şeklinde tanımlanır (Şekil 2.2). Mikst solid kistik nodüllere TİAB solid komponentten yapılmalıdır.



Şekil 2.1. Tiroid nodüllerinin internal içeriği

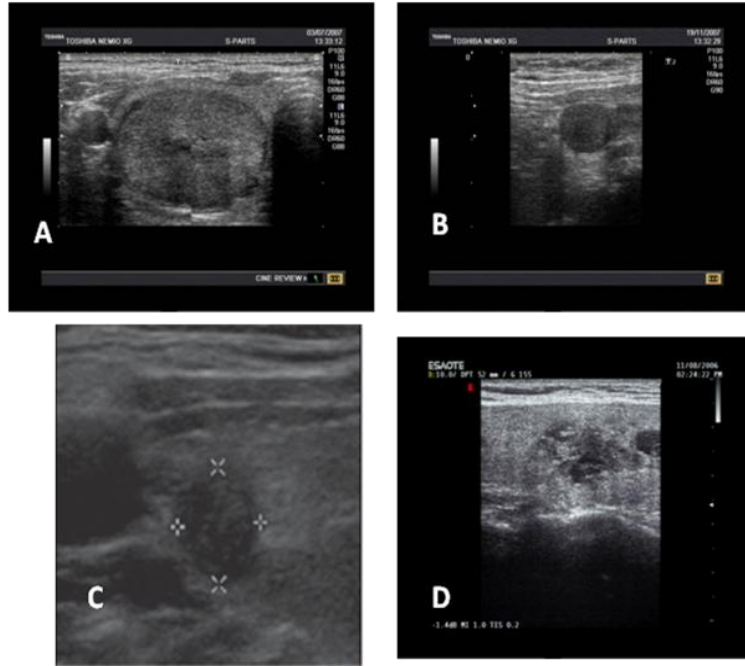
A: Solid nodül; B: Predominant solid nodül; C: Predominant kistik nodül; D: Kistik nodül.(S.B. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği arşivinden)



Şekil 2.2. Spongiform nodül örneği (S.B. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği arşivinden)

2.2.3.1.3. Tiroid Nodülünün Şekli

Nodülün şekli kavramı Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan sonra oldukça önem kazanmıştır. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında nodülün yüksekliğinin genişliğinden fazla olması (anteroposterior çapın tranvers çaptan büyük olması) durumunun malignite için %93 oranında spesifik olduğu bildirilmiştir (52). Daha büyük multisentrik çalışmalar da bu çalışmayı doğrular niteliktedir ve yüksekliğin genişlikten büyük olması malignite açısından %89 spesifik bulunmuştur (Pozitif prediktif değer: %86) (53).



Şekil 2.3. Nodül şekilleri

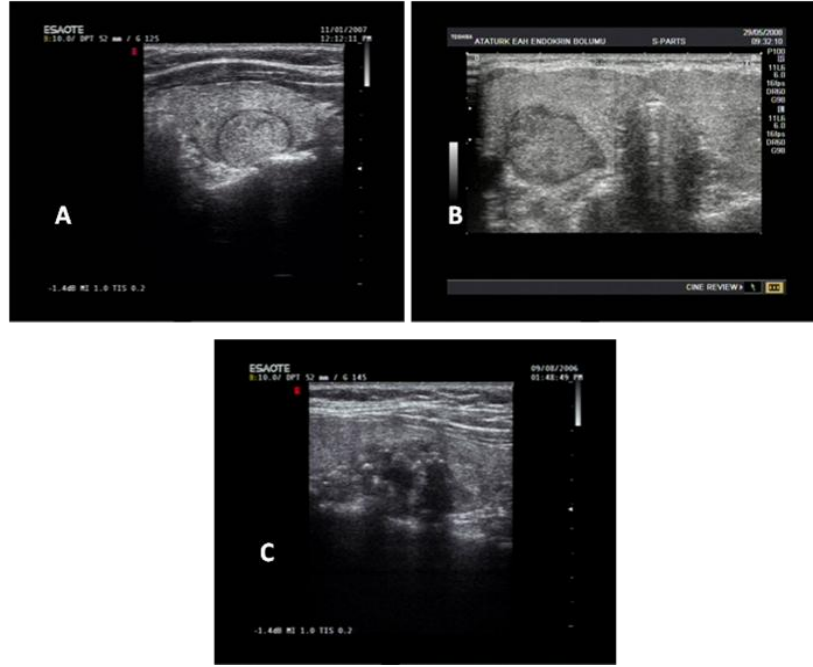
A,B: Ovoid ve yuvarlak şekilli; C: Yüksekliği genişliğinden büyük; D: Düzensiz şekilli (S.B. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği arşivinden)

Nodüllerin şekilleri: 1) Ovoid –yuvarlak şekilli (yüksekliği genişliğine eşit ya da küçük), 2) Yüksekliği genişliğinden büyük, 3) Düzensiz şekilli olabilir (Şekil 2.3).

Bir çalışmada anteroposterior ve tranvers çap oranının 1'in üstünde olmasının kanseri belirlemede, santral kan akımı, mikrokalsifikasyon ve düzensiz sınırdan daha olası olduğu bildirilmiştir (52).

2.2.3.1.4. Nodül Sınırı

Nodül sınırlarının düzeni de malignite için belirleyici özelliklerdendir. Bununla birlikte düzensiz şekilli bir nodül malign bir duruma işaret edebileceği gibi fokal tiroidit gibi benign bir duruma da işaret edebilir (5).



Şekil 2.4. Sınırlarına göre tiroid nodülleri,

A: Düzgün sınırlı; B: Spiküle uzantıları olan; C: Düzensiz sınırlı. (S.B. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği arşivinden)

Nodülün sınırlarının kötü olması, mikrolobüle ya da spiküle uzantılarının olması malignite ile ilişkilidir (5,26). Ancak benign nodüllerin tamamlanmamış kapsülü olduğu bu nedenle sınırlarının tam belirli olmadığı ve normal parankimden net ayırt edilemediği de belirtilmiştir (5). Spiküle

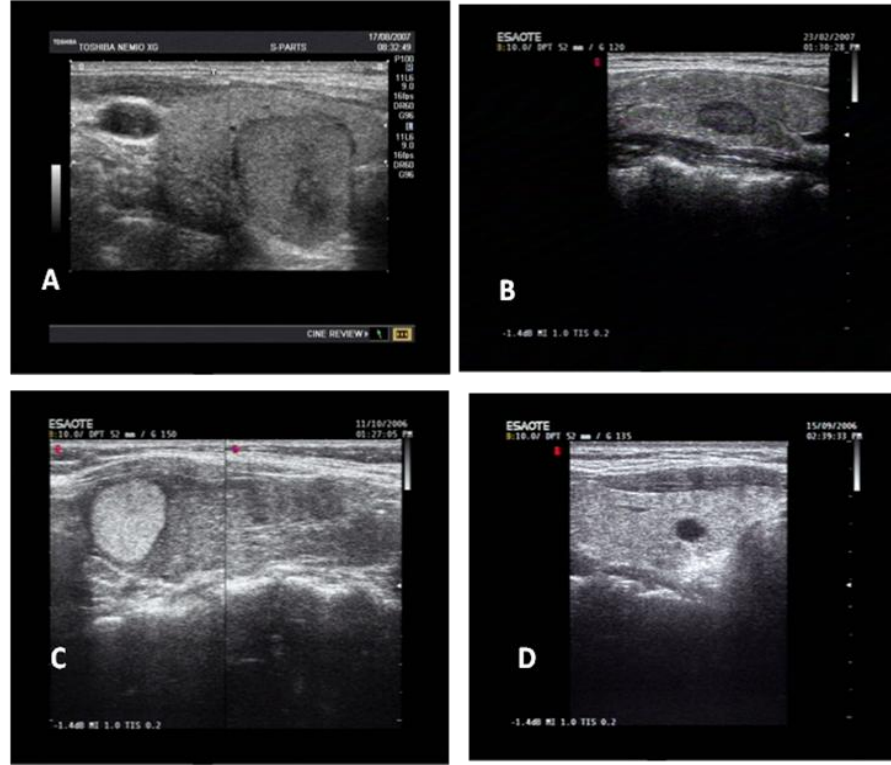
uzantılarının olmasının malignite için %92 spesifik ve pozitif prediktif değerinde %81 olduğu belirtilmiştir (53).

Nodüller sınırlarına göre; düzgün sınırlı, mikrolobüle/spiküle uzantıları olan ve kötü sınırlı olarak tanımlanmıştır (5) (Şekil 2.4). Düzensiz kenarlı, mikrolobüle, çevre parankime invazyon yapan kapsülsüz nodüllerde PTK izlenebilir. Kapsüllü folliküler tiroid kanseri (FTK) veya Hurtle hücreli kanserler de gözlenmektedir (54).

2.2.3.1.5. Ekojenite

Normal tiroid glandının parankimal ekojenitesi bireyler arasında değişiklik göstermesine rağmen nodül ekojenitesine parankime göre karar verilir. Diğer bir tanımlama da çevre kas dokuya göre yapılabilir. Buna göre nodül hipoekoik, izoekoik, hiperekoik ya da anekoik olabilir (Şekil 2.5).

Normal parankim ile karşılaştırıldığında nodülün ekojenitesinin hipoekoik olması durumunda malignite olasılığı çeşitli çalışmalarda %9-94 aralığında bildirilmiştir (26,53). İzoekoik bir nodülün benign bir nodülü göstermesine rağmen %14 oranda malign nodüller de izoekoik olabilmektedir (53). 202 hastalık bir seride kanser saptanan olguların %62'sinin hipoekoik olduğu bildirilmiştir (55). 132 hastalık başka bir seride de 14 malignite olgusu saptanmış ve hiçbirinde hiperekojen nodül saptanmamıştır (56). Hipoekojenitenin malignite açısından sensitivitesi yaklaşık olarak %53 ve spesifitesi ise %73 olarak bildirilmiştir (57).



Şekil 2.5. Tiroid nodüllerinin ekojenitesi

A: İzoeoik; B: Hipoekoik; C: Hiperekoik; D: Anekoik nodül. (S.B. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği arşivinden)

2.2.3.1.6. Kalsifikasyon

Tiroid nodül kalsifikasyonu boyutlarına göre sınıflandırılmaktadır. Buna göre kalsifikasyon;

1. Mikrokalsifikasyon: <2 mm ve posteriorda gölge vermeyen
2. Makrokalsifikasyon: ≥ 2 mm,
3. Kenar kalsifikasyonu (eggshell) olabilir.

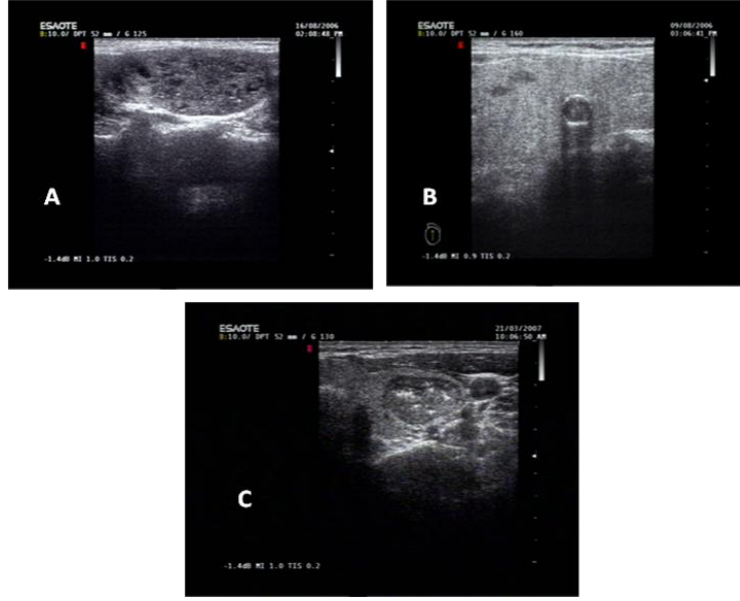
Makrokalsifikasyonlar periferal ya da nodül içi olabilir (Şekil 2.6). Kalsifikasyonlar hem benign hem de malign nodüllerde görülebilir. Patolojik olarak mikrokalsifikasyon 10-200 μ m yuvarlak, düzgün, parlak, kalsifik birikimler ihtiva eden bir psammoma cisimciği olup tiroid karsinomu için özellikle PTK için özgülüğü yüksektir (5).

Tiroid USG'de mikrokalsifikasyonlar %86-95 bir özgülük ve %42-94 pozitif prediktif değer ile malignite için oldukça anlamlı bulgulardır (5). Büyük ve düzensiz sınırlı kalsifikasyon tümör nekrozuna sekonder gelişebilir ve hem benign hem de malign nodüllerde görülebilir (5,53).

Solid bir nodülde ≥ 2 mm makrokalsifikasyon varlığı benign nodülden ziyade malign nodüle işaret etmektedir (5,53). Periferik, eggshell ya da kenar kalsifikasyonunun anlamı benign ya da malign nodül açısından tartışmalıdır. Eggshell kalsifikasyonun kronik dejeneratif değişikliklere işaret ettiği ve bu nedenle benign duruma işaret ettiği de belirtilmektedir. Ancak son çalışmalar göstermiştir ki; nodülde eggshell kalsifikasyon varlığı, hipoekoik halo ve/veya düzensiz eggshell kalsifikasyon varlığı maligniteye işaret etmektedir (53,58-60).

Kalsifikasyon ultrasonografide posterior gölgelenme ile birlikte olan ya da olmayan belirgin ekojenik odaklar olarak görünmektedir. Posterior gölgelenme yokluğu kalsifikasyon olmadığına işaret etmez. Çünkü bazı kalsifikasyonlar gölge vermeyecek kadar küçük olabilir. Punktat ekojenik odaklar varlığında koloidal materyale bağlı artefact yansımaları da olabilir. Ancak real time ultrasonografik olarak kolayca ayrılabilir (5).

Benign tiroid lezyonlarında kalsifikasyon fibröz tiroid dokunun hiperplazisi sonucu meydana gelmektedir. Bu, hemoraji ve nekrozla sonuçlanan folliküler kan akımını etkiler. Hematom absorbe olduğu zaman, nodülde kistik dejenerasyon görülür ve kist duvarında ve fibröz yapının duvarında kalsifikasyona neden olur. Bu da eggshell ya da kaba kalsifikasyon olarak organize olmaktadır (61). Bazı çalışmalarda kalsifikasyon varlığının yaşla ilişkili olacağı belirtilmiş ve tiroidde kalsifikasyonu olan hastaların daha yaşlı olduğu gösterilmiştir (62). Bununla birlikte yaşla ilişkisi olmadığını belirten çalışmalarda mevcuttur.



Şekil 2.6. Tiroid nodülünde kalsifikasyonlar

A: Mikrokalsifikasyon; B: Periferik makrokalsifikasyon; C: Nodül içi makrokalsifikasyon. (S.B. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği arşivinden)

Kaba kalsifikasyon genelde 2 mm'den büyük ve arkasında akustik gölgelenme olan kalsifikasyonlardır. Eğer kaba kalsifikasyon mikrokalsifikasyonla birlikte veya hipoekoik nodülün ortasında ise maligniteyi düşündürmektedir (63).

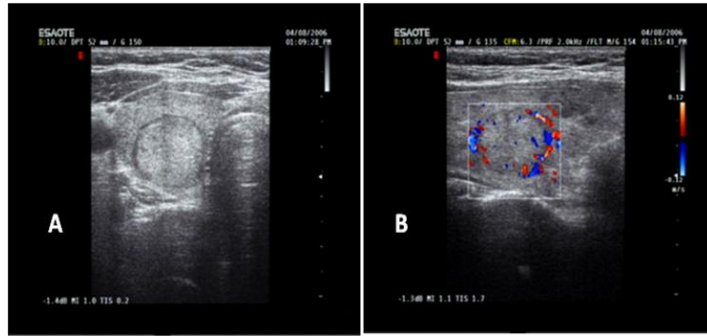
Nodülü çepeçevre saran kalsifikasyon benignite lehine değerlendirilmeye birlikte malign nodüllerde de görülmektedir. Eggshell kalsifikasyonun kesintiye uğradığı noktadan invazyon yapan malign nodüller tarif edilmiştir (64). Yoon ve ark. yaptığı çalışmada periferik kalsifikasyonu olan 65 nodülün %18.5'inde malignite saptanmıştır (59). Park ve arkadaşları ise periferik kalsifikasyon varlığında %70 malignite oranı bildirmişlerdir (65). Soe ve arkadaşları folliküler karsinomada mikrokalsifikasyon ya da kenar kalsifikasyon varlığına işaret etmişlerdir (66).

2.2.3.1.7. Ekstrakapsüler İnvazyon

Cerrahi sırasında tüm tiroid kanserlerinde ekstrakapsüler invazyon yaklaşık %36 olguda bulunmaktadır. Agresif lokal invazyon anaplastik karsinoma, lenfoma ve sarkomlarda görülmektedir (5).

2.2.3.1.8. Hipoekoik Halo

Halo, bazı nodülleri kısmen ya da tamamen çevreleyen sonolusent (hipoekoik-ses dalgalarının gelmesini engelleyen) bir yapıdır. Kapsül, lokal inflamasyon veya ödeme bağlı olabilir. Renkli doppler USG ile halonun sıklıkla vasküler olduğu görülür (Şekil 2.7) (5,53,57). Bir çalışmada hipoekoik halonun benign nodül için %95 spesifik olduğu söylenmiştir. Ancak PTK'de %42-88 komplet ya da inkomplet halo varlığı söylenmiştir (67). Halo yokluğunun malignite için sensitivitesi %64 ve spesifitesi %61 olarak bildirilmiştir (57). Kapsülsüz PTK veya MTK'de halo izlenmez. Kalın, düzensiz hipoekoik halo ise folliküler ya da Hurtle hücreli neoplazilerde (benign ya da malign) izlenen bir özelliktir (54).



Şekil 2.7. A: Sağ lobda hipoekoik halosu olan izoekoik nodül; B: Kolor doppler ile halonun olduğu vasküler yapı (S.B. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği arşivinden)

2.2.3.1.9. Tümör Vaskülaritesi

Tiroid nodülünün intratümöral vaskülaritesini değerlendirmek için renkli doppler USG veya power doppler USG kullanılmaktadır. Tiroid nodülünde vaskülarite perinodüler, intranodüler veya yok olarak sınıflanmaktadır. İntranodüler hipervaskülarite tiroid karsinomalarında %69-74 oranında gözlenmesine rağmen nonspesifik bir bulgu olarak yorumlanmıştır. Nodül çevresinde kan akımı artışı ise benign nodüle işaret etmesine rağmen malign nodüllerin de %22'sinde gözlendiği bildirilmiştir (50). Ayrıca rezidivite indeksi, maksimal sistolik velosite ve vasküler paternin de benign ve malign nodül ayırımında yardımcı olmadığı bildirilmiştir. Bu sonuçlarla benign ve malign nodül ayırımı için rutin doppler USG önerilmemektedir (5).

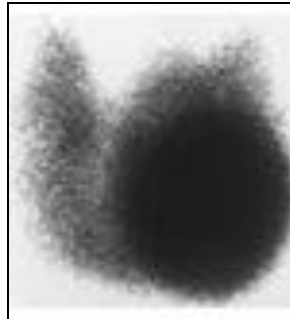
Sonuç olarak tek başına USG maligniteyi teşhis etmede ya da ekarte etmede yeterli düzeyde sensitif ya da spesifik değildir. Bununla birlikte normal tiroid parankimine göre nodülün hipoekoik olması, düzensiz infiltratif sınırlar, mikrokalsifikasyon varlığı, nodül içi vaskülarite artışı, halo yokluğu ve nodülün yüksekliğinin transvers boyutundan daha fazla olması gibi morfolojik özellikler nodülde kanser olasılığını artırmaktadır (5,26). Bu karakteristik ultrasonografik bulgularının kombinasyonu ile nodülün malignite açısından yüksek ya da düşük riskli olması öngörülebilir. En az iki şüpheli USG bulgusu olan nodüllerde malignite belirgin olarak yüksek olmasına rağmen şüpheli USG bulgusu olmayan nodüllerde malignite riski düşüktür (<%2). Ayrıca PTK ve FTK'nun sonografik görüntüsü de birbirinden farklıdır. PTK genelde solid veya predominant solid ve hipoekoik olup sıklıkla infiltratif düzensiz sınırlı ve artmış vaskülarite ile ilişkilidir. Mikrokalsifikasyon varlığı PTK için spesifiktir. FTK ise tam tersi izoekoik veya hiperekoik olup kalın ve düzensiz bir halo içerirken mikrokalsifikasyon içermez. Genelde 2 cm altında FTK'de metastaz yoktur. Güncel kılavuzlar da TİİAB için uygun hasta seçiminde USG özelliklerinin değerlendirilmesini önermektedirler (26,36).

2.2.3.2. Tiroid Sintigrafisi

Çoğu tiroid kanseri, iyodu tutma ve organifiye etmede yetersizdir. Taramalarda soğuk nodüller olarak göze çarparlar. Bu özellik tümorogenez sürecinde sodyum-iyot taşıyıcısı (NIS) ekspresyonundaki erken azalmayı yansıtmaktadır (68). Ancak çoğu benign nodülde iyodu konsantre etmeyen soğuk nodüllerdir. I^{123} , iyot 131 (I^{131}) veya Tc^{99m} ile tiroid nodüllerinin yaklaşık %70'i radyoaktif iyodu (RAI) az tutar ve hipofonksiyone (hipoaktif-soğuk) nodül olarak tanımlanır (Şekil 2.8) (33). Soğuk nodüllerin %3-15'inde malignensi riski vardır (28). Nodüllerin %20'sinin ise fonksiyonu sınırdadır ve tiroid dokusuna benzer iyot uptake'i yapar ve normofonksiyone (normoaktiflik) nodül olarak tanımlanır. Normal tiroid folliküler hücreleri hem Tc^{99m} hem de radyoiodu tutarlar, sadece radyoiodu organifiye olur (33). %10 yada daha az nodül ise hiperfonksiyone (hiperaktif-sıcak) nodül olarak tanımlanır (Şekil 2.9). Sıcak nodül geri kalan tiroid dokusunda supresyona neden olur.



Şekil 2.8. Hipoaktif nodül



Şekil 2.9. Hiperaktif nodül

Tiroid nodüllerinin %3-8'i Tc^{99m} 'u konsantre eder ama organifikasyonu yapamazlar. Bu nodüller Tc^{99m} ile sıcak nodül iken, RAI ile soğuk nodül olarak görülürler. Bu nedenle Tc^{99m} ile sıcak olan nodüller, radyoiyot ile tekrar değerlendirilmelidirler (33). Tiroid nodüllerinin sintigrafide saptanabilmesi için 1 cm'den büyük olması ve normal fonksiyonel tiroid dokusundan farklı aktivitede olmaları gerekir (69). Tiroid sintigrafisi endikasyonları tablo 2.3'de gösterilmiştir (28).

2.2.3.3. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans incelemesinin (MRI), nodüler tiroid hastalığında kullanımı önerilmemektedir (28). Substernal guatrda ve lenf nodlarının değerlendirilmesinde yararlıdırlar.

Tablo 2.3. Tiroid sintigrafisi endikasyonları

• Suprese TSH varlığında tek nodül
• TSH suprfesyonu olmayan, MNG olanlarda, nodülün İİA'u için soğuk veya belirsiz olanlarının değerlendirilmesi
• Büyük MNG'ı olanlarda, substernal yayılımın değerlendirilmesi
• Ektopik tiroid dokusunun tanısı
• Sublinik hipertiroidide gizli hiperfonksiyone dokunun saptanması
• Folliküler lezyonlarda, fonksiyone selüler adenoma belirleme
• Radyoaktif iyot tedavisinin uygun olup olmadığının belirlenmesi
• Düşük ve yüksek uptake'li tirotoksikozların ayrımı

2.2.4. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

TİİAB, tiroid kanseri tanısında diğer tüm tekniklerin önüne geçmiş durumdadır. İyot yeterli bölgelerde, duyarlılık ve özgüllüğü %90'ların üzerindedir (19). Yanlış negatif sitolojik sonuçların en sık nedeni örnekleme hatası olduğu için, TİİAB, USG eşliğinde yapıldığı zaman, sitolojik tanı daha güvenilir ve yetersiz oranlar daha düşüktür (28). Yöntem, nodüle 20-27

kalibreli iğne ile girilerek aspire edilen hücre ve hücre topluluklarının boyanarak incelenmesi esasına dayanır. Yeterli aspirasyon, bir nodülden en az 2 aspiratta elde edilen ve her birinde 10-15 hücre bulunan en az 6 folliküler hücre grubu bulunmasıdır. Yeterli aspirasyon elde edilememesi kistik komponentli lezyonlardan, dejenerasyon ve hemorajiye uğramış lezyonlardan veya vasküler neoplazmlardan kaynaklanabilir (2,70).

İşlem sırasında genellikle 20-22 numaralı ve dış çapı 0.6- 0.7 mm olan iğneler kullanılmaktadır. Küçük nodüllerde TİİAB'nin başarısı yapan kişinin deneyimine, lezyonun mobilize olup olmamasına, nodülün yüzeyde ya da derinde yerleşip yerleşmediği ile ilişkilidir.

Bir cm'den küçük nodüller için rutin TİİAB gereksizdir. Ancak mikrokalsifikasyon içeren, solid, hipoeoik nodülün varlığı yüksek ihtimalle PTK düşündürür. Çoğu PTMK tesadüfen saptansa da, özellikle 5 mm'den büyük lezyonlar klinik olarak anlamlı olabilir. Bu tür nodüllerin beraberinde klinik veya görüntüleme ile saptanmış anormal lenf nodları olabilir. Bu nedenle, 1 cm'den küçük şüpheli bir nodül görüntülediğinde, lateral ve santral boyun lenf nodları da sonografik olarak değerlendirilmelidir. Anormal bir lenf nodu saptanması durumunda ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirilmesi gerekir. Bunların dışında, 1 cm'den küçük nodüllerde TİİAB düşünülmesi için, malignite açısından yüksek risk taşıması gereklidir. Bu riskler; ailede PTK öyküsü, çocukluk döneminde eksternal radyasyona maruz kalma, çocukluk veya adolesan döneminde iyonize radyasyona maruz kalma, tiroid kanseri nedeni ile hemitiroidektomi öyküsü, 18F-FDG-PET pozitif tiroid nodülleridir (32).

Miks solid-kistik nodüller ve özellikle %50'den fazla kistik komponenti olan nodüllere TİİAB genellikle solid komponente yapılır. Bu yolla özellikle semptomatik hastalarda kist drenajı da sağlanabilir (32).

Tablo 2.4'de ATA'nın nodülün sonografik ve klinik özelliklerine göre TİİAB önerileri gösterilmektedir.

Tablo 2.4. Nodülün sonografik veya klinik özelliklerine göre TİİAB önerileri

Nodülün sonografik veya klinik özellikleri		TİİAB için önerilen nodül eşiği	Öneri düzeyi
Yüksek risk öyküsü	Sonografik olarak şüpheli nodül	>5 mm	A
	Sonografik olarak şüpheli olmayan nodül	>5 mm	I
Anormal servikal lenf nodları		Tamamı	A
Nodülde mikrokalsifikasyon varlığı		≥1 cm	B
Solid nodül	Ve hipoekoik	>1 cm	B
	Ve izohiperekoik	≥1-1,5 cm	C
Mikst kistik solid nodül	Sonografik olarak şüpheli nodül	≥1,5-2 cm	B
	Sonografik olarak şüpheli olmayan nodül	≥2 cm	C
Süngerimsi nodül		≥2 cm	C
Tamamen kistik nodül		TİİAB gerekmez	E

(ATA 2009 Kılavuzundan alınmıştır)

Önerilme ağırlık derecelendirilmesi

A: Kuvvetle önerilir (Öneri güçlü kanıtlara dayanmaktadır)

B: Önerilir (Öneri orta derecede güçlü kanıtlara dayanmaktadır)

C: Önerilir (Öneri uzman görüşüne dayanmaktadır)

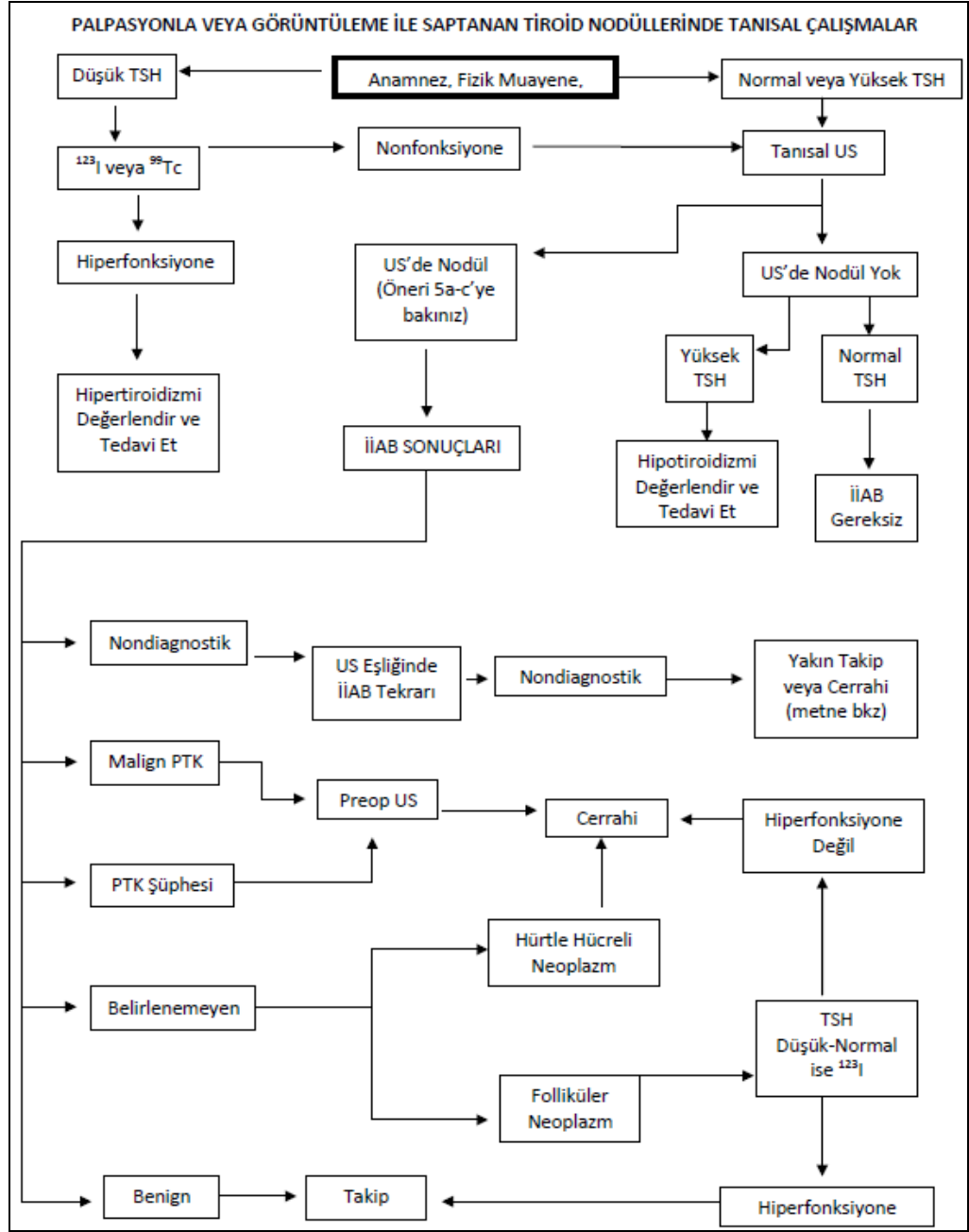
D: Önerilmez (Öneri uzman görüşüne dayanmaktadır)

E: Önerilmez (Öneri orta derecede güçlü kanıtlara dayanmaktadır)

F: Kuvvetle önerilmez (Öneri güçlü kanıtlara dayanmaktadır)

I: Öneride bulunmak için yeterli kanıt yok

Tiroid nodülü olan hastaya yaklaşımda ATA'nın önerileri Şekil 2.10'da gösterilmiştir.



Şekil 2.10. Tiroid nodüllerine yaklaşım (ATA 2009 Tiroid Klavuzundan alınmıştır)

2.2.4.1. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

TİİAB, tiroid nodülü olan hastanın değerlendirilmesinde, ucuz, basit, güvenli ve büyük oranda kabul gören bir metoddur. TİİAB tiroid nodülü olan

hastaları, cerrahi gereksinimi olanlar ve daha ileri araştırmaya gerek olmayanlar şeklinde ayırt ederek tedaviye rehberlik eder. Ancak, örnekler, neoplastik bir olayı güvenilir bir şekilde dışlayamadığı zaman, tanısal güçlükler olabilir (10). Bu tip lezyonlarda, evrensel terminolojinin eksik olması da olayı daha karmaşık hale getirir (71). Tiroid sitopatolojisi, pratikte patoloğ, klinisyen, endokrinolog, radyolog ve cerrah arasında iletişim ve işbirliği gerektirmektedir (10).

Uluslararası Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından Ekim 2007’de TİİAB Bilim Konferansı’nda, TİİAB farklı yönleri ile tartışılmıştır (72). Bu konferansta, tiroid sitopatolojisinin raporlanmasında, “Bethesda Sistemi” ortaya çıkmıştır (10). Bu terminolojiye göre, TİİAB sitoloji sonuçları altı kategoriye ayrılmıştır;

- 1) Tanı için yetersiz,
- 2) Benign,
- 3) Önemi belirlenemeyen atipi (ÖBA)/ önemi belirlenemeyen folliküler lezyon (ÖBFL),
- 4) Folliküler neoplazi (FN) / folliküler neoplazi şüphesi (FNŞ),
- 5) Malignensi şüphesi (MŞ), 6) Malignensi (10, 73).

BS’den önce, tiroid sitolojisi; yetersiz, benign, folliküler neoplazi, malignensi şüphesi ve malign olarak sınıflandırılmakta idi (Papanicolaou sistemi) (74). BS’ne göre tiroid sitopatolojisindeki tanısal kategoriler tablo 2.5’de, malignensi riskleri ve öneriler ise tablo 2.6’da gösterilmiştir.

Tablo 2.5. Tiroid sitopatoloji tanımlamasında Bethesda Sistemi:

ÖNERİLEN TANISAL KATEGORİLER	
I. Yetersiz veya güvenilir değil	
	<ul style="list-style-type: none">• Sadece kist sıvısı• Hücre içermeyen örnek• Diğer (kanlı olması, pıhtı artefaktı)
II. Benign	
	<ul style="list-style-type: none">• Benign folliküler nodül ile uyumlu (adenomatoid nodül, kolloid nodül, vs)• Klinik ile uyumlu lenfositik (Hashimoto) tiroidit• Granülamatöz (subakut) tiroidit ile uyumlu
III. Önemi belirlenemeyen atipi / Önemi belirlenemeyen folliküler lezyon	
IV. Folliküler neoplazm / Folliküler neoplazm şüphesi	
	Eğer Hurtle hücre tipinde ise belirtilmeli
V. Malignensi şüphesi	
	<ul style="list-style-type: none">• Papiller karsinom şüphesi• Medüller karsinom şüphesi• Metastatik karsinom şüphesi• Lenfoma şüphesi
VI. Malign	
	<ul style="list-style-type: none">• Papiller tiroid karsinoma• Az diferansiye karsinoma• Medüller tiroid karsinoma• Andiferansiye (anaplastik) karsinoma• Skuamöz hücreli karsinoma• Mikst tipte karsinoma

Tablo 2.6. Bethesda Sistemine göre malignensi riskleri ve önerilen klinik yaklaşım

Tanısai Kategori	Malignite Riski (%)	Genel Yaklaşım
Yetersiz	-	USG eşliğinde biyopsi tekrarı
Benign	0-3	Klinik takip
Önemi belirlenemeyen folliküler lezyon	5-15	İnce iğne aspirasyon biyopsisinin tekrarı
Folliküler neoplazi şüphesi	15-30	Cerrahi lobektomi
Malignite şüphesi	60-75	Tama yakın tiroidektomi veya cerrahi lobektomi
Malign	97-99	Tama yakın tiroidektomi

2.2.4.1.1. Non-diagnostik

Non-diagnostik biyopsi sonuçları genellikle çok az ya da hiç follikül hücresi içermeyen kistik nodül, benign veya malign sklerotik lezyon, kalın veya kalsifiye kapsülü olan nodül ve hipervasküler veya nekrotik lezyon nedeni ile olabilir. Örnek hazırlanması sırasındaki hatalar, yaymanın kanlı olması da yetersiz sonuçlara neden olabilmektedir. Aspirasyonun tekrarı ile %50-62 vakada sonuç elde edilir. Aspirasyon tekrarı için süre malignensi açısından yüksek şüphe olmadıkça en az 3 ay olmalıdır (28). Yeterli teknik ile biyopsi tekrarına rağmen %5-30 oranda lezyonun özelliğinden dolayı tekrar yetersiz sonuç alınabilir. Yetersiz örneklerde malignensi oranı %2-12'dir (75).

Yetersiz sitoloji örneği, eğer USG'de, tamamen kistik olan nodülden alınmış ve saf kolloid içeriyorsa, klinik ve USG takibi yapılır (28). Kan ve histiyosit içeren kompleks lezyonlardaki, yetersiz sonuçlarda, aile öyküsü, klinik ve USG bulguları göz önünde tutularak cerrahi rezeksiyon düşünülebilir (75). Çoğu non-diagnostik solid nodüller, cerrahi olarak çıkartılır, ama uygun klinik ve USG bulguları olanlarda, yakın klinik ve USG takibi yapılabilir (28).

2.2.4.1.2. Benign

Benign sitolojik bulgular; kolloid nodül, hiperplastik nodül, lenfositik veya granülatöz tiroidit ve benign kistleri içermektedir (28). Malignite riski, %1'den azdır. Bu grupta, ATA önerileri, ileri tanısal araştırma ve tedavinin rutin olarak gerekmediği yönündedir (Öneri A) (9).

2.2.4.1.3. Önemi Belirsiz Atipi (ÖBA) / Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon (ÖBFL)

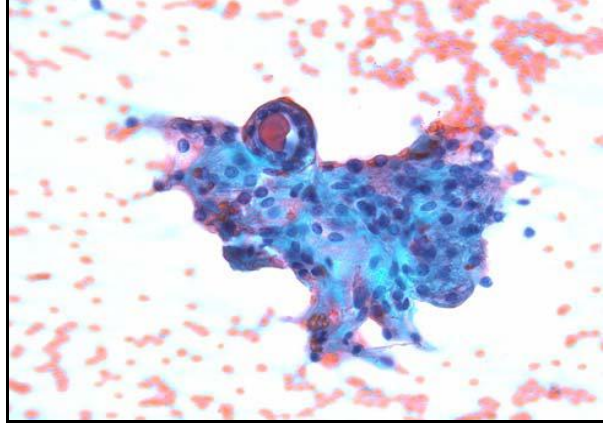
Tanım olarak, ÖBA/ÖBFL değişen oranlarda yapısal, hücresel ve nükleer atipiyi içeren heterojen bir kategoriyi kapsar (20). Nayar ve ark., tüm TİİAB örneklerinde ÖBFL oranını %18, malignensi oranını %6 bulmuşlardır

(76). Bir başka çalışmada ise, ÖBFL sıklığı, tüm tiroid nodüllerinin %3.4'ü, malignensi oranı ise %17 bulunmuştur (10). BS; bu kategorinin kısıtlı kullanımını ve total tanının %7 ve daha azını önermektedir (10, 77). Bu kategorideki malignensi oranı %5-15'tir (73).

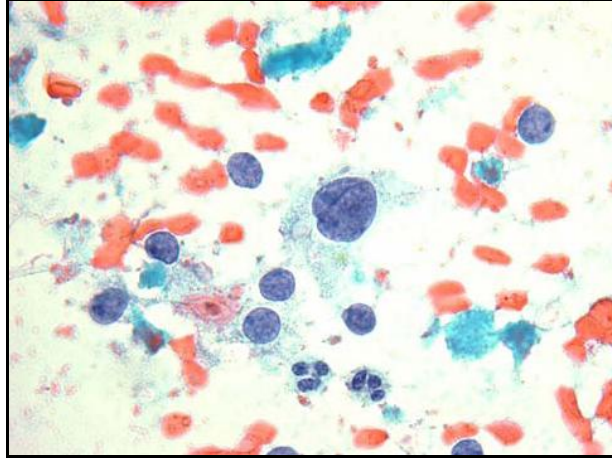
Bu kategorinin amacı, folliküler karsinoma için, tam olarak şüpheli olmayan (yüksek selülarite/ az kolloid, mikrofolliküler/ trabeküler dizim), ama benign ve malign kriterleri de taşımayan lezyonları gruplamaktır. BS'deki bu yeni kategori, benign, şüpheli veya malign kolayca sınıflandırılmayan lezyonları kapsar (14). Bu sistem, fokal atipi gösteren hastaların aspirasyon tekrarına izin verir, bununla birlikte ÖBA/ÖBFL tanıların tekrarlanması durumunda genellikle cerrahi önerilir. Bu durumda malignensi oranının %20'ye yükseldiği bildirilmiştir (73).

TİİAB'de en sık karşılaşılan lezyonlar, folliküler paterndeki lezyonlardır. Folliküler paterndeki lezyonlar, benign tiroid nodüllerini (adenomatöz nodül, hipoerplastik nodül, folliküler adenoma), FTK ve folliküler varyant PTK'ni içerir. Çoğu folliküler paterndeki lezyonlar, TİİAB ile doğru bir şekilde değerlendirilmekle birlikte küçük bir grupta benign ve neoplazi arasında belirsiz sitolojik özellik gösterirler. BS'de "atipik hücreler" veya "belirsiz" kategorisi, sitolojik veya yapısal atipinin önemini belirlemediği zamanlarda (şüpheli veya malign kategorisine sokmak için), kullanılmak üzere tanımlanmıştır. ÖBA hücrelerinin tanısının en çok kullanıldığı durumlar (77);

- Mikrofolliküllerinin predominant olduğu, hücrel atipinin az olduğu durumlar
- Preparatın hazırlanmasındaki artefakta bağlı atipi varlığı,
- Makrofollikül ve mikrofollikülleri hemen hemen eşit oranda içeren mikst sitolojik yapı varlığı (Şekil 2.11),
- Benign gözükken örnekle papiller karsinomu düşündürülen fokal atipi varlığıdır (Şekil 2.12).



Şekil 2.11. ÖBA sınıfında bulunan belirsiz yapısal paterndeki Tiroid İİAB örneği (Papanicolaou boyası)



Şekil 2.12. Büyük, soluk, groove yapan çekirdekler içeren seyrek folliküler hücreler içeren benign görünümde Tiroid İİAB ve bu nedenle de ÖBA sınıfında yer almakta (Papanicolaou boyası)

ÖBA'nin tanımlandığı aspiratlarda önerilen yaklaşım; klinikoradyolojik korelasyon ve çoğu vakada biyopsinin tekrarıdır. Tekrarlayan biyopsilerde sıklıkla daha tanımlayıcı sonuçlar elde edilir. Ancak %20-25 vaka ikinci kez aynı tanıyı alır (77). Cerrahi sonrasında, bu tip lezyonların yaklaşık %20'si maligndir. Daha önce bahsedilen, malignensi riski ile ilişkili klinik özellikler ve USG özellikleri, bu tip lezyonlarda malignensi riskinin değerlendirilmesinde yararlı olabilir ancak spesifitesi ve uygulanabilirliği kısıtlıdır (28).

Moleküler ve immünohistokimyasal belirteçler, sitolojik tanının doğruluğuna yardımcı olabilir ancak malignensi için prediktif değerler tutarlı değildir. Bunun yanı sıra, pahalı yöntemlerdir ve belirli merkezlerde uygulanabilmektedir. Bu nedenle, bu belirteçlerin klinik pratikte kullanımları önerilmemektedir ve seçili vakalar için değerlendirilmelidirler. Çoğu vakada lezyonun, cerrahi çıkarımı ve histolojik incelemesi yapılmaktadır. Klinik durum ve hastanın tercihinine göre, folliküler tiroid lezyonu olan hastalarda, tiroid lobektomisi ve istmektomi veya total tiroidektomi yapılır (28). ÖBA/ÖBFL tanımlayan sitolojik durumlar Tablo 2.7’de gösterilmiştir (22).

Belirsiz sitolojik özellikleri olan nodülün tanı ve tedavide ATA önerisi, “BRAF, RAS, RET/ PTC, PAX 8- PPAR- γ veya galaktin 3 gibi moleküler belirteçlerin kullanımı düşünülmelidir” şeklindedir (Öneri C) (9).

Tablo 2.7. Önemi belirlenemeyen atipi ve önemi belirlenemeyen foliküler lezyonu tanımlayan sitolojik durumlar

• Az koloidi olan, seyrek hücrese aspiratlarda mikrofolliküllerin predominant olması
• Az koloidi olan, seyrek hücrese aspiratlarda, hurtle hücrelerinin predominant olması
• Preparatın hazırlanmasındaki artefakta bağlı (havada kuruması veya kan pıhtısı) folliküler hücrese atipi
• Kronik lenfositik tiroidit veya MNG’yi düşündüren klinik durumda hücrese aspiratın hemen hemen hepsinin Hurtle hücreleri olması
• Benign gözüken örnekte papiller karsinomun fokal özellikleri (özellikle fokal nükleer özellikler)
• Predominant benign aspiratda nükleer oluk (Groove), büzüşen çekirdek ve/veya intranükleer inklüzyon gibi atipi gösteren kistik hücreler
• Radyoaktif iyot öyküsü olan veya kistik lezyondaki yaşlanmaya bağlı değişiklikler nedeni ile fokal folliküler hücrese atipi (nükleer genişleme, nükleolde belirginleşme)
• Malignensi şüphesi için yetersiz atipik lenfoidlerin olması

2.2.4.1.4. Folliküler Neoplazi Şüphesi

Minimal kolloid, hücreden zengin, belirgin yapısal atipi, mikrofolliküler patern içerir. Kesin tanı için, cerrahi gereklidir.

2.2.4.1.5. Hurtle hücreli Neoplazi Şüphesi

Minimal kolloid, hücreden zengin, belirgin yapısal atipi, mikrofolliküler patern içerir. Kesin tanı için, cerrahi gereklidir. Sitolojide adenom, karsinom ayırımı yapılamaz. Cerrahi sonrasında vasküler ve kapsüler invazyon gösterirse, karsinom tanısı konur. Malignite riskleri %20-30'dur. ATA'nın önerisi; bu lezyonlarda eğer daha önce yapılmamışsa ve TSH değerleri normal yada düşük olsa da, I¹²³ ile tiroid sintigrafisinin düşünülmesi ve sonuç otonom bir nodül ile uyumlu değilse, lobektomi ya da tiroidektomi düşünülmesidir (Öneri C) (9).

2.2.4.1.6. Malignite Kuşkusu

PTK şüphesi, MTK şüphesi, metastatik karsinom şüphesi ve lenfoma şüphesini kapsar. Malignite riski %50-75'tir.

2.2.4.1.7. Malign

PTK, kötü diferansiye karsinom, MTK, anaplastik karsinom, squamöz hücreli karsinom, mikst özellikleri olan karsinom, metastatik karsinom, non-hodgkin lenfomayı kapsar. Malignite riski %100'dür.

ATA önerisi; sitolojisinde malignite bulguları veya malignite şüphesi olan hasta grubuna radyonüklid taramaya gerek olmadığı ve lezyonun büyüklüğü ve diğer risk faktörlerine bağlı olarak lobektomi veya total tiroidektomi yapılması yönündedir (Öneri A) (9).

2.2.5. Tiroid Nodülü Olan Hastaların Takibi

Takip sırasındaki amaçlar (26);

1. Nodülde meydana gelecek ilerleyici büyümeyi ve onun yaratacağı bası komplikasyonlarını veya malignleşme işaretlerini saptamak

2. Oluşabilecek klinik veya subklinik tiroid disfonksiyonunu tanımak
3. Tanı konamamış veya sonradan gelişmiş malignensisi olan hastaları saptamak

Periyodik değerlendirmeler sırasında, öyküde dikkat edilmesi gereken noktalar ise şunlardır (26):

1. İlerleyici nodül veya guatr büyümesi
2. Lokal bası veya invazyon semptomları (disfaji, dispne, öksürük, ağrı, ses kalınlaşması)
3. Diğer boyun, akciğer veya iskelet semptomlarına dikkat etmek (saptanmamış tiroid kanserinin metastatik belirtileri olabilir)
4. Fonksiyone (sıcak) nodülü veya Hashimoto tiroiditi olanlarda, hipo veya hipertiroidizm semptomlarının gelişip gelişmediğine dikkat etmek

İzlem sırasında fizik muayene yapılmalı, nodül veya bezin büyüklüğü ölçülüp kaydedilmelidir. Ayrıca, trakea deviasyonu veya bölgesel lenfadenopati olup olmadığına dikkat edilmelidir. Periyodik klinik değerlendirme, hastadan hastaya değişkenlik göstermekle birlikte, genellikle 6 aydan kısa olmayan aralıklarla olmalıdır. Kontrol sırasında, tiroid fonksiyon testlerini yapmak, fonksiyone adenomlu veya otoimmün tiroiditli hastalarda gereklidir. L-tiroksin tedavisi alanlarda da periyodik tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Antikor ölçümü, hasta ilk başvurduğunda bakılmalıdır, seri olarak takip etmek uygun değildir.

Benign olarak rapor edilen tiroid nodülleri, özellikle de 4 cm'den büyüklere, düşüğe olsa göz ardı edilemeyecek bir oranda (%5) yanlış negatiflik ihtimali nedeni ile takip gerektirirler. Benign nodüllerin boyutlarında azalma olabilirse de, yavaş bir artış söz konusudur. Nodül büyümesinin kendisi malignite açısından patognomik olmamakla birlikte, biyopsi tekrarı için bir

endikasyondur. Mikst solid-kistik nodüllerde, biyopsi tekrarına solid komponentteki büyümeye bakılarak karar verilmelidir.

Nodül boyutunun USG ile takibi, fizik muayeneye göre daha uygun bir yaklaşımdır. Nodül büyümesi tanımı veya eşik değer için fikir birliği yoktur. Bazı gruplar, bu sınır için nodül hacmindeki %15'lik artışı önerirken, diğerleri nodül boyutundaki ortalama değişikliğin ölçülmesini önermektedir. Kabul edilebilir bir büyüme tanımı; 2 veya 3 boyuttaki en az 2 mm'lik artışla birlikte nodül boyutundaki %20'lik artıştır. Birçok çalışmada, eşik değeri olarak kullanılan nodülün %50'den fazla küçülmesi veya büyümesinin uygun ve güvenli olduğudur ve bu olgulardaki malign tümörlerde biyopsi tekrarları sonucu gelişen yanlış negatiflik oranlarının düşük olduğu görülmektedir (32). İlk TİİAB sonrası benign saptanan nodüller, 6-18 ay seri USG takibine alınmalı ve boyut stabil ise, bir sonraki takip aralığı daha uzun (3-5 yıl) olmalıdır. Eğer nodülde, sonografik büyüme saptanmışsa, TİİAB'si tekrarlanmalıdır.

2.3. NODÜLER GUATR TEDAVİSİ

Guatrdaki supresyon tedavisi, 1950'li yıllardan beri kullanılmaktadır. Ancak nodüler guatrdaki diffüz guatra oranla T4 supresyon tedavisinden daha az yarar sağlanmaktadır. 2002'de yayınlanan bir meta-analizde T4 tedavisinden belirgin yarar görüldüğü saptanamamıştır (ortalama relatif küçülme oranı:1.9) (19).

L-tiroksin tedavisi ile nodül hacminde küçülme, TİİAB'de kolloid özelliği olan küçük tiroid nodüllerinde daha efektif gözükmektedir. Uzun süreli TSH supresyon tedavisi, tiroid nodül boyutunda ve tiroid bezinin kendisinde boyut artışını önleyebilir. Ancak tedavi kesildikten sonra, nodülde tekrar büyüme olur, bu nedenle uzun süreli tedavi kaçınılmaz olur (28).

Benign tiroid nodülü olan hastalarda, cerrahi endikasyonlar disfaji, boğulma hissi, solunum sıkıntısı, dispne, horlama veya ağrı gibi bası

bulgularıdır (78). Ancak bu semptomların, pulmoner, kardiyak, özefajial hastalıklar veya diğer baş-boyun, akciğer tümörleri ile ilişkili olmadığı, nodül veya guatr ile ilişkili olduğu doğrulanmalıdır (79). Benign TİİAB'ne rağmen, nodülün hacminde anlamlı artış olursa veya sonografik özelliklerinde değişiklik olursa, cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir (28). Cerrahi komplikasyonların oranı %7-10 arasındadır ve komplikasyonlar tekrarlayan cerrahi ve büyük guatrlarda daha fazladır (19).

Perkutan sıvı drenajı, tiroid kistlerini tedavi edebilir, ancak rekürens sıktır ve sonunda sıklıkla cerrahi gerekir (80). Prospektif, randomize ve uzun süren çalışmalar sonucunda, kistik nodüllerin hacminin küçültülmesinde ve dominant sıvı içerikli kompleks nodüllerde perkütan etanol enjeksiyonu (PEI), aspirasyona üstün bulunmuştur (28). Kistik lezyonlarda, rekürens oranı PEI'ü ile düşüktür, ancak büyük veya multinodüler tiroid kistlerinde birkaç enjeksiyon gerekebilir (81). PEI'ü, hiperfonksiyone nodüllerde yüksek rekürens oranı ve eldeki diğer efektif tedavi seçenekleri nedeni ile endike değildir (28).

Radyofrekans ile termal ablasyon, büyük, benign tiroid nodüllerinin küçültülmesinde önerilmektedir (82,83). Bazı dezavantajları ve prospektif randomize çalışmaların eksikliği nedeni ile benign tiroid nodüllerin tedavisinde rutin önerilmemektedir (28). USG eşliğinde, lazer ile termal ablasyon (perkutan lazer ablasyon: PLA), minimal invazif bir yöntemdir (84). Tiroid nodülü olan çoğu hastada, 1-3 seans PLA veya multipl fiberlerle tekli tedavi, nodül hacminde klinik anlamlı azalmaya ve lokal semptomların düzelmesine neden olur (85). İki randomize çalışmada, güvenliği ve etkinliği doğrulanmıştır (86,87). Yeni bir teknik olduğu için, uzun süreli çalışmalar yoktur. Bu nedenle, PLA, bası semptomları ve kozmetik kaygıları olup cerrahi istemeyen veya cerrahi riski olan hastalarla kısıtlanmalıdır. Potansiyel komplikasyonları nedeni ile, termal ablasyon deneyimli kişilerce yapılmalıdır (28).

RAI tedavisi, hiperfonksiyone nodüle veya toksik multinodüler guatra (TMNG) bağlı hipertiroidide de endikedir (88). RAI tedavisinin hedefi, otonom

olarak fonksiyon gören bölgelerin ablasyonu, ötiroidinin sağlanması ve guatr boyutunun küçültülmesidir (88-90). Otonom fonksiyon tiroid nodülleri, toksik difüz guatrdan (TDG) daha radyoiyot dirençlidir ve başarılı bir tedavi için daha yüksek dozlar gerekir (89,91). RAI tedavisi ile, toksik nodüler guatr (TNG) veya TMNG olan hastaların %85-100'nde tiroid fonksiyonları normale gelir (91). Tedavi sonrası, tiroid hacmi genellikle önemli oranda azalır (3 ayda %35, 24 ayda %45) (90).

Bazı araştırmacılar, RAI tedavisinin, artmış kardiyovasküler ve kanser mortalitesi ile ilişkili olduğunu raporlamış (92), bazı büyük epidemiyolojik çalışmalarda ise bununla uyumsuz sonuçlar bulunmuştur (93). Kullanılan RAI dozuna bağlı olarak ve muhtemelen otoimmün tiroidit varlığına bağlı olarak, tiroid fonksiyonlarının takibinde, RAI tedavisi sonrası hipotiroidinin 20 yıl sonra %60'a kadar varan oranlarda görülebilir (94,95). Yaklaşık %5 kadar hastada, TRAb'ın indüksiyonuna bağlı toksik veya non-toksik nodüler guatrın radyoiyot tedavisinden sonra, immünojenik hipertiroidizm olabilir (28). Bu durum, RAI tedavisinden 3-6 ay sonra olur ve Graves hastalığında başlangıçta tespit edilemeyen TRAb'a bağlıdır (96). RAI tedavisi, en iyi, küçük-orta boyutlu benign guatrlarda, daha önceden cerrahi geçirenlerde, ciddi co-morbid durumları olanlarda veya cerrahi tedaviyi istemeyenler için uygundur. Bununla birlikte, yüksek doz RAI gerektiren büyük nodüller için uygun değildir ve tedaviye cevap vermeyebilir (97). RAI tedavisinin mutlak kontrendikasyonları; gebelik ve emzirmedir (28).

2.4. FOLLİKÜLER ADENOM

Foliküler adenom; benign, kapsüllü, folliküler hücrelerden farklılaştığı kanıtlanmış bir tümördür. En yaygın tiroid neoplazisidir ve otopsi serilerinde %4-20 sıklığında saptanmaktadır. Mikroskopik ve makroskopik olarak komplet yapıda olan iyi sınırlı fibröz bir kapsülü vardır. Kapsül net bir sınıra sahiptir ve tümör dokusunu etrafını çevreleyen parankimden kesin bir sınırla ayırmaktadır. Adenomların boyutu çok değişken olmakla beraber çoğu 1-3 cm arasındadır.

Nekroz, kanama, ödem, fibrozis ve kalsifikasyon gibi dejeneratif değişiklikler özellikle büyük adenomlarda yaygın görülen özelliklerdir (19)

Foliküler adenomlar, boyutlarına veya folliküllerin varlığına ve sellülaritesine göre alt tiplere ayrılabilir. Her adenomun kendine özgü bir yapısı vardır. **Mikrofolliküler, normofolliküler ve makrofolliküler adenomlar**; normal komşu dokuya kıyasla foliküllerinin büyüklüğüne göre isimlendirilmişlerdir. **Trabeküler adenomlar**; hüreseldir ve sıkı kordonlar içinde bulunan hücre kolonlarından oluşmaktadır. Çok az follikül oluşumu gösterirler ve nadiren kolloid içerirler. **Hyalinize trabeküler adenom**; uzun görünümde hücrelere ve baskın olarak ekstrasellüler alanda hyalin değişikliklere sahiptir (98). Bu alt tipler arasındaki histolojik farklar ilgi çekicidir ancak bunun klinik bir önemi yoktur. Sınıflamanın pratik uygulamadaki tek yeri; folliküler bir nodül ne kadar çok hüreselse, malignite bulgusu olan kapsül ve damar damar invazyonu ihtimali de o kadar fazladır (19,99).

Atipik adenomlar; hipersellüler ve heterojen bir yapıya sahiptir. Makroskopik ve mikroskopik olarak malignite şüphesi uyandırır ancak invazyon bulgusu mevcut değildir. Tüm folliküler adenomların neredeyse %3'ünü oluştururlar. Takip edildiğinde bu lezyonların benign karakterde olduğu görülmektedir. Aslında tümör çıkarıldıktan sonra tekrar etmemesi ya da metastaz yapmaması benign olduğunu kanıtlamaz çünkü cerrahi tedavi invazyon ve metastazla sonlanabilecek doğal bir seyri kesintiye uğratmış olabilir. Bunlara “tanımlanmamış malignite” denmesinin nedeni de budur (19).

En önemli histolojik varyant **oksifilik ya da onkositik (Hurthle hücreli) adenom**'dur. Baskın olarak (en az %75) veya tamamen granüler ve eozinofilik sitoplazmalı büyük hücrelerden oluşmaktadır (100). Bu hücreler mitokondriden zengindir ve nükleer pleomorfizm gösterebilir. Bu tarz neoplazilerin hemen hepsinin malignite potansiyelleri olduğu düşünülmesine rağmen, onkositik tümörlerin biyolojik davranışları ve klinik seyir, histoloji ve lezyonun boyutuyla yakından ilişkilidir. İnvazyon yokluğu benign bir sonucu öngörmektedir ama daha büyük tümörler nadiren geç nüks ya da metastazla

ilişkili olabilir. Neyse ki böyle bir nüks nadirdir ve "benign Hurthle hücreli adenom" tanısı genellikle güvenilirdir (19,101).

Bazı normofoliküler adenomlarda, yalancı papiller yapılar olabilir ve PTK'nin papillalarıyla karışabilir. Bu yapılar muhtemelen lokal bir aşırı hiperaktivitenin göstergesi olup otonom fonksiyon gösteren adenomlarda yaygındır.

Çoğu hiperfonksiyonel folliküler adenomda, TSH reseptör ya da stimüle edici guanil nükleotid proteinin alfa alt biriminde (G_{α}), aktive edici nokta mutasyonları gösterilmiştir. Bu gibi mutasyonlar, aktive durumdaki G proteinini tuzaklayıp siklik AMP (cAMP) üretimini hızlandırır ve hücrelerin büyümesini aşırı biçimde uyarır (19).

2.5. TIROIDİN MALİGN TÜMÖRLERİ

2.5.1. Genel Bilgiler

Tiroid kanserleri; tüm kanserlerin %1'nden azını oluşturur (29). En sık görülen endokrin neoplazilerdendir (19). Çocuklarda nadir görülürken, yaşla birlikte sıklığı artmaktadır. Yaşamın 2, 3 ve 4. dekatlarında en sık görülen, 5 kanserden biridir.

DTK, kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha fazladır, bununla birlikte, kadınlardaki bu baskınlık prepubertal ve postmenapozal dönemde azalır, bu durum patogeneizde seks hormonlarının rol aldığını düşündürmektedir. Diğer kanserlerle karşılaştırıldığında, en azından iyi diferansiye tipleri için, uzun süreli yaşam oranı ile muhtemelen en küratif kanserdir (29). İyi prognozu nedeni ile kanserden ölümlerin erkeklerde %0.16, kadınlarda %0.24'nü oluşturur (102).

Tiroid kanserlerinin %80 gibi büyük bir bölümü diferansiye olup, daha çok genç ve orta yaşlarda görülür. Oldukça yavaş seyirlidir. Diferansiyasyonu

kötü tiroid kanserleri ise, genellikle ileri yaşlarda gözlenir ve gelişmeleri çok hızlıdır (102).

Tiroid tümörlerinin, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve AFID'den (Armed Forces Institute of Pathology) uyarlanan histolojik sınıflandırması tablo 2.8'de gösterilmiştir. Folliküler hücre kökenli lezyonlar, vakaların %95'nden fazlasını oluştururken, geri kalan %5'ini büyük ölçüde C-hücre kökenli tümörler oluşturmaktadır (19).

Tiroid kanserlerinin alt tiplerine göre sıklığı sırasıyla;

PTK: %75-80,

FTK: %10-20,

MTK: %5,

Anaplastik karsinom: <%5 (103).

Tablo 2.8. Tiroid neoplazilerinin sınıflaması (19)

PRİMER EPİTELYAL TÜMÖRLER
Folliküler Hücre Kökenli
Benign: ♦ Folliküler Adenom
Malign: ♦ Diferansiye
• Papiller
• Folliküler
♦ Az differansiye
• İnsüler
♦ Andiferansiye (Anaplastik)
C hücre kökenli
Medüller Tiroid Kanseri
Folliküler ve C hücre kökenli
Mikst medüller-folliküler kanser
PRİMER NON-EPİTELYAL TÜMÖRLER
Malign Lenfoma
Sarkom
Diğerleri
SEKONDER TÜMÖRLER

2.6. MALİGN TİROİD TÜMÖRLERİ

2.6.1. Papiller Tiroid Kanseri

PTK; folliküler hücre farklılaşması kanıtı bulunan, papilla oluşumu ve/veya ayırt edici çekirdek değişiklikleri ile karakterize malign epitelyal tümördür. En sık görülen tiroid malignensisi olup, folliküler hücre kaynaklı tiroid kanserlerinin %50-90'ını oluşturur (19).

Bir cm ve altı PTK'lar, DSÖ tarafından papiller tiroid mikrokarsinomu (PTMK) olarak tanımlanmıştır. ABD'de, klinik olarak tanı konmuş PTK sıklığı 5/100 000, PTMK sıklığı ise 1/100 000'dir. Son yıllarda artan PTMK sıklığının muhtemel nedeni, daha geniş kapsamlı taramalar uygulanmasıdır (19). PTK herhangi bir yaşta görülebilirse de, en sık 20-50 yaş arası kadınlarda siktir (103,104).

PTK tek bir lobta oluştuğunda sıklıkla tek odaklıdır ve vakaların %20-80'de çift taraflıdır. Tipik olarak lenf bezlerini invaze eder. Ancak yaşam süresi uzundur. Tümörlerin çoğu 1-4 cm arasındadır. Tanı sırasında hastaların 1/3'ünde klinik lenfadenopati (LAP) vardır. Çoğu multifokal ve bilateraldir (102). Hastaların %15'nde relaps gözlenir ve mortalite %5 civarındadır (102).

Etyoloji:

Etyolojide farklı hücresel ve genetik faktörler rol oynar.

1. İyot: İyot alımının yeterli olduğu ülkelerde, PTK en sık (%60-80) olmakla birlikte, DTK tüm tiroid kanserlerinin %80'ininden fazlasını oluşturmaktadır. İyot eksikliğinin olduğu bölgelerde ise, FTK ve anaplastik tiroid kanserlerinde relatif bir artış vardır. Az miktarda yükselmiş TSH düzeylerinin kronik stimülasyonu, tiroid hiperplazisinin altta yatan mekanizması olabilir ve muhtemelen iyot eksik bölgelerde, karsinomatöz dejenerasyona neden olabilir (29).

2. Radyasyona maruziyet: Çocukluk döneminde baş-boyun bölgesinin dışarıdan radyasyona maruz kalması PTK riskini artırır. Radyasyona maruziyet ile tanı arasında geçen süre genellikle 5 yıl, maksimum 20 yıldır. Radyasyon dozu ile de ilişkilidir. Çocuklarda 1 Gy (100 rad) maruziyet, tiroid kanser riskini 7.7 kat artırır. Erişkinlerde tanısal veya tedavi amaçlı uygulanan I¹³¹ artmış tiroid kanser riski ile ilişkili gözükmemektedir. Bununla birlikte, çocuklarda Marshall adalarındaki atom bombalama testi ve Çernobil nükleer kazasından sonra, Belarus ve Ukrayna'da PTK sıklığının artması, radyoaktif izotopların karsinojenik etkilerine işaret etmektedir (29).
3. Otoimmün hastalıklar: Tümör hücrelerinde TSH reseptör anomalileri saptanmıştır. DTK'de normal reseptörler vardır. Bu durum, bu tümörlerin TSH bağımlı büyümelerini açıklayabilir. Bununla birlikte, anaplastik kanserlerin reseptörler için yüksek afinitesinin olmaması, TSH'ya zayıf cevap vermesine neden olur. Otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda, mevcut olan tiroidi uyarıcı immünglobulinler (TSIg), tümör büyümesine ve nadiren tümörün daha agresif davranmasına neden olabilirler. Bununla birlikte, TSIg'lerin malignensiye neden olduğuna dair kanıt yoktur ve ilginçtir ki, Graves nedeni ile opere olan hastaların %6'sında karsinom saptanmıştır (29).
4. Hormonal faktörler: PTK'da çeşitli hormonal faktörlerin rol oynadığına dair çalışmalar vardır. Bunlar arasında; artmış parite, ilk gebelik yaşının geç olması, fertilité sorunlar ve oral kontraseptifler sayılabilir.
5. Paratiroid adenomu: Bazı çalışmalarda, paratiroid hiperplazisi veya adenomunun PTK ile birlikteliği gösterilmiştir (105).
6. Genetik sendromlar: Cowden sendromu, ailesel adenomatöz polipozis koli ve Gardner sendromu gibi, bazı ailesel sendromlarda, tiroid kanseri mevcuttur. İntestinal polipozisi olan hastalarda, tiroid kanser sıklığının 100 kat arttığı tahmin edilmektedir. Bununla

birlikte, bu sendromda ailesel DTK nadirdir (29). Ailesel kanserlerin hemen hepsi papiller tiptir ve büyük bir kısmı izole ve non-sendromiktir.

7. Onkojenlerde tümör supresör genler: REarranged during transfection (RET) veya TRK'ı içeren gen çalışmalarında, bu protoonkogenlerin PTK için spesifik olduğu saptanmıştır (29). PTK ile ilişkili bir diğer spesifik onkogen, BRAF'tır. Çocuklukta boyun bölgesine radyasyon öyküsü olmayan erişkinlerin yaklaşık %40'nda (%29-69) kodon 600'de BRAF geninde aktive edici nokta mutasyonu bulunmuştur (19). RAS geninde aktive edici mutasyon, PTK'luların %10'nda, özellikle de folliküler alt tipinde bulunur (19). RAS mutasyonları, malign lezyonlara spesifik değildir, benign tiroide nodüllerinde de görülebilir (29). RAS genindeki mutasyonlar, tiroid tümögenezdeki erken olayları yansıtabilir.

Bir tirozin kinaz parçacığı ile nöral büyüme faktör reseptörünü kodlayan, PTK'luların %10'nda bulunan NTRK1 (TRKA), genide PTK ile ilişkili olabilmektedir (19).

Hepatik büyüme faktör reseptörü, MET onkogeni tarafından kodlanan bir transmembran tirozin kinazdır. Bazı PTK'lularda aşırı üretimi vardır. Düşük üretimi, uzak metastaz ile ilişkilidir (19).

p53 tümör supresör geninde, inaktive edici mutasyon, diferansiye tiroid kanserlerinde nadir iken, undiferansiye tiroide kanserlerinde siktir (29).

c-myc ve c-fos ekspresyonu, normal tiroid dokusunda TSH ile stimule olur ve adenom ve karsinomlarda bulunur. 11q13'de lokalize tümör supresör gen, bazı folliküler adenom ve karsinomlarda kaybolmuştur (29).

Farid ve arkadaşları, Rb tümör supresör geninin tiroid tümörlerinin büyük bir kısmında mutasyona veya delesyona uğradığını saptamışlardır (29).

Epidermal büyüme faktör reseptöründe (EGFR) aktive edici mutasyon bazı PTK'lı hastalarda bildirilmiştir (29).

Sonuç olarak; mitojen-aktive protein (MAP) kinaz (RET/PTK, RAS, BRAF) yolağı, sporadik veya radyasyon kaynaklı PTK'lerin ortalama %80'inde aktifleşmiştir. Bu yolağı etkileyen mutasyonların PTK'yi başlatan ve mitojenik fenotipe aracılık eden mutasyonlar olduğu düşünülmektedir (106).

Morfoloji

PTK, sert, kapsülsüz ya da kısmen kapsüllü, kısmen nekrotik ve kistik alanlar içerebilen bir tümördür. Tipik olarak baskın papiller yapıya sahiptir. Papiller yapılar, fibrovasküler stromayı ören bir ya da birkaç sıralı, kalabalık, oval çekirdekli hücrelerden oluşur. Papillalar, genellikle karakteristik çekirdek özelliklerine sahip, neoplastik folliküller ile birlikte. Bu çekirdek özellikleri; iri nükleuslar, oval ya da düzensiz şekil, nükleer çerçeve, üst üste binme, uzunlamasına nükleer yarıklar, intranükleer sitoplazmik psödoinklüzyon varlığı (İNSİ), tozsu kromatin içeren soluk nükleus (Orphan nükleus), nükleus kenarına yerleşmiş tek ya da birden çok mikronükleol olarak sayılabilir. Psammoma cisimcikleri bazen görülebilir ve bunlar tümör stromasında ya da papillaların arasında sıklıkla bulunan kalsifiye katmanlardan oluşan mikroskopik yapılardır. Multinükleer dev hücreler sıktır. Kolloid miktarı değişkendir, ipliksi ve yapışkan olabilir. Nükleuslarda kalabalıklık, üst üste binme ve nükleer çerçeve, benign follikül epitel hücrelerinden ayırt etmeye yardımcı önemli tanısal özelliklerdir (107). Şeffaf nükleuslar, olguların %80'ininde, İNSİ'ler %80-85'inde, nükleer yarıklar hemen hemen tamamında görülür (103,105,108).

2.6.1.1. Papiller Tiroid Karsinom Varyantları

Foliküler Varyant

Papiller tiroid karsinomun (PTK) en sık varyantıdır. Makroskopik olarak enkapsüledir ve kolloid içeren folliküllerde, difüz paternde folliküler büyüme vardır (29). PTK, nükleer özelliklerine sahip hücreler ile dizili küçük-orta büyüklükteki folliküllerden oluşur (107). Multisentrisite, vasküler invazyon, nodal yayılım yanı sıra, akciğer, kemik gibi uzak metastazlarda sıklıkla (104,109). Prognozu klasik varyanta benzer şekildedir (29). HBMF-1, galektin-3, CK-19 pozitifliği, folliküler adenomun, papiller karsinomdan ayırımında etkili kombinasyondur (110).

Makrofolliküler Varyant

Foliküllerin %50'sinden fazlasının makrofolliküller halinde bulunduğu PTK varyantıdır (107).

Onkositik Varyant

Nükleer özellikleri, PTK için karakteristik olan ancak esas olarak onkositik olan (bol granüler sitoplazmalı poligonal) hücrelerden oluşur (107).

Difüz Sklerozan Varyant

Nadir bir varyanttır ve çocuk ve genç erişkinlerde sıklıkla. Bir ya da iki tiroid lobunun difüz tutulumu, yaygın lenfatik yayılım, baskın fibrozis ve lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Multisentriktir. Vakaların %100'ünde lenf nodu metastazı vardır. Uzak metastazlar da sıklıkla. Prognoz, klasik tipe göre daha kötüdür ama tedaviye cevap iyi olabilir (29).

Yüksek Silendirik Hücreli (Tall Cell) Varyant

Uzun hücreli varyant, tek sıra elonge hücreler ile döşeli papillalardan oluşan agresif bir tiptir. Hücrelerin uzunluğu, genişliklerinin en az 3 katıdır. Sitoplazmaları, geniş granülerdir ve hücreler PTK'nın tipik nükleer özelliklerini içerir. Bu tanımın verilebilmesi için, geniş sitoplazmalı uzun hücreler, tümörün en az %50'sini oluşturmalıdır (107). Diğer PTK'lara göre, daha ileri yaşta ortaya çıkma eğilimindedir. Sıklıkla büyük ve kabarık kitle oluşturan, ekstatiroidal yayılım ve vasküler invazyon yapmış tümör şeklinde kendini gösterir. Klasik PTK'dan daha agresif olup, lokal rekürens ve uzak metastaz sıklığı daha fazladır (107).

Prizmatik Hücreli (Columnar Cell) Varyant

Nadir görülen agresif bir PTK tipidir. Hücreler kolumnar nitelikte olup, hiperkromatik, oval ve çok katlı nukleuslara ve supranükleer ya da subnükleer sitoplazmik vakuollere sahiptir (107). Hem tall cell hem de kolumnar hücreli varyantta, tümör genellikle büyüktür ve tiroid dışına yayılma eğilimi vardır. Vasküler invazyon siktir ve yaşlı hastalarda daha sık görülürler (29).

Kistik Varyant

Baskın olarak, ince sulu kolloid, bol makrofaj ve hipervakuollü tümör hücrelerinden oluşan bir kist ile karakterli PTK'dır (107).

Warthin Benzeri Varyant

Parotis bezinin Warthin tümörüne benzeyen, iyi sınırlı, papiller yapılar oluşturan ve lenfoid follikülleri içeren tiroid tümörüdür. Neoplastik hücreler, bol granüler sitoplazmalı ve PTK'nın nükleer özelliklerini taşır (107).

Solid Varyant

Kribroform Karsinom Tipinde Varyant

Nodüler Fasiitis Tipinde Stromalı Papiller Karsinom

Fokal İnsüler Komponentli Papiller Karsinom

2.6.1.2. Papiller Mikrokarzinom

Bir cm ve daha küçük çaptaki PTK'lardır. Çoğu kez tiroid kapsülüne yakın yerleşimlidir. Lenf bezi metastazı saptanan vakalar da bulunmaktadır. Mikroodak 1-2 mm çapında olduğunda non-sklerotik ve kapsülsüzdür. 1 cm'in altında büyük servikal lenf bezi metastazı yapan vakalarda p27 kaybı ve cycinD1 up-regülasyonu saptanmıştır (104,109,111). Ailesel formu da tanımlanmış olup bu tümörlerde multifokaldir. Vasküler, lenfatik invazyon ve metastaz yapma eğilimleri yüksektir (112).

2.6.1.3. Papiller Karsinomda Prognostik Faktörler (29)

1. Yaş: En önemli prognostik parametredir. 40 yaş üstü erkeklerde, 50 yaş üstü kadınlarda daha kötü prognozludur. Ölüm vakalarının çoğu 40 yaş üstünde bildirilmiştir.
2. Cinsiyet: Kadınlarda tiroid kanserleri daha sık olmakla birlikte prognozu kadınlarda erkeklerden daha iyidir.
3. Ekstra tiroidal yayılım: Prognozu kötü yönde etkileyen faktörlerin başında gelmektedir.
4. Mikroskopik varyant
5. Öncesinde radyasyon hikayesi: Kötü prognoz göstergesidir.
6. Tümör boyutu: Çapı 1,5 cm ve altındaki tümör boyutunda prognoz daha iyidir. 5 cm'in üzerindeki tümörlerde rekürrens sıklığıdır.

7. Kapsül ve cerrahi sınırlar: Enkapsüle tümörler, cerrahi sınırı infiltrate eden tümörlerden daha iyi prognoza sahiptir.
8. Multisentrisite: Lenf bezi ve akciğer metastazı daha sık görülmektedir.
9. Uzak Metastaz: Akciğer ve kemik metastazları nisbeten sık rastlanılan metastazlar olup, kötü prognoz göstergesidir.
10. Az Differansiye, skuamöz ve anaplastik alanların varlığı: Bu komponentlerin olması prognozu kötü yönde etkilemektedir.
11. Grade: Papiller karsinomlarda tümör derecelendirmesinin önemi yoktur. Vakaların yaklaşık %95 iyi differansiye tiptedir. Ancak mitoz artışı, nekroz, vasküler invazyon prognostik yönden daha değerli kriterlerdir.
12. EMA ve Leu-M1 (CD 15) pozitifliği: Daha agresif seyirlidir.
13. Anöploidi: Sıklıkla yaş, cinsiyet, tümör tipi açısından yüksek risk grubunda olan vakalardır.
14. Rb proteini: Artışı rekürrensi tetiklemektedir.
15. Sirküle olan tümör hücreleri: Metastaz riski bunlarda çok yüksektir.
16. Papilla ve follikül yapıları, fibrozis varlığı, skuamöz metaplazi varlığı, servikal lenf bezi varlığı
17. ras geninde nokta mutasyonu: Kötü prognoz göstergesidir
18. p21'de aşırı ekspresyon: Kötü prognoz göstergesidir
19. C- myc ekspresyonu: Daha agresif seyirlidir
20. Histolojik tiplerden; yüksek silendirik hücreli (tall cell) varyant, prizmatik hücreli (columnar cell) varyant ve onkositik varyant kötü prognoz işaretidir
21. BRAF mutasyonu: Kötü prognoz göstergesidir

Prognozu değerlendirmek için, AGES (yaş, evre, tümör yayılımı, boyutu) ve MACIS (metastaz, yaş, rezeksiyon yeterliliği, invazyon ve boyut) skorelama sistemleri geliştirilmiştir.

2.6.1.4. Papiller Karsinomda Nüks ve Mortalite

PTK'li hastalarda üç tip tümör nüksü gözlenmiştir; ameliyat sonrası lenf nodu metastazları, lokal nüks ve ameliyat sonrası uzak metastaz.

Lokal nüks, primer tümörün cerrahi olarak tam çıkarılmasından sonra “rezeke edilmiş tiroid yatağında, rezidü tiroid dokuda ya da boyundaki çevre dokularda (lenf nodları hariç) olduğu histolojik olarak kanıtlanmış” tümör olarak tanımlanmaktadır (113). Ameliyat sonrası, 30 gün içinde saptanan nodal ve 180 gün içinde saptanan uzak metastazlar; ameliyat sonrası nodal ve uzak metastazlar olarak tanımlanır (114). İdeal olanı, başlangıçta uzak metastazı olmayan ve tam bir cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda görülen nüksün, tümör nüksü olarak kabul edilmesidir.

Mayo Klinik' te 1940'tan 1997'ye kadar tedavi edilen 2150 hastanın verilerine göre; 20 yıllık takipte LN metastazları %9, lokal nüks %5 ve uzak metastaz da %4 oranında gözlenmiştir. Hem lokal nüks hem de uzak metastaz PTK'de FTK'den daha azdır. Ancak, ameliyat sonrası lenf nodu metastazı PTK'de FTK'den daha sık bulunmuştur. PTK için nedene özgül ölüm oranları; 5 yılda %2, 10 yılda %4 ve 20 yılda %5 bulunmuştur. Agresif seyirli PTK'lerde, tanı sonrası ilk yılda ölüm %20, 10 yılda ise %80 oranında gözlenmiştir. 25 yıllık nedene özgül sağkalım oranı; PTK (%95)'de, MTK (%79), Hurtle hücreli karsinom (HHK) (%71) ve FTK (%66)'den belirgin biçimde daha yüksektir (19). PTK hastalarının sadece bir kısmında (yaklaşık %15) relaps görülürken, daha azında da (yaklaşık %5) sonuç ölümcüldür.

2.6.2. Folliküler Tiroid Karsinomu

Folliküler Tiroid Karsinomu (FTK), “folliküler hücre farklılaşması gösteren ancak, PTK tanısal özelliklerini içermeyen, malign epitelyal bir tümör” olarak tanımlanır. Böyle bir tanımlama, folliküler varyant PTK'yı, kötü diferansiye karsinom ve nadir mikst medüller- folliküler karsinomu dışlar (19).

Epidemiyolojik çalışmalarda, FTK iyi diferansiye tiroid kanserlerinin %5-50'sini oluşturur ve iyot eksikliği olan bölgelerde daha yaygın görülme eğilimindedir (19). Kapsül invazyonu ve vasküler invazyon karakteristik özellikleridir (104,115).

İnvazyon derecesine göre; miniaml invaziv (enkapsüle) ve yaygın invaziv olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Bu ayrımın prognostik önemi vardır, çünkü vasküler invazyon yaygın olduğu zaman prognoz daha kötüdür (29).

FTK, yaşlı kişilerde olmaya eğilimlidir, çoğu çalışmada ortalama hasta yaşı 50 yaşın üzerindedir. Oksifilik FTK'da ortalama yaş 60 civarındadır. Birçok tiroid malignansisinde olduğu gibi, kadınlar erkeklerden 2 kat daha fazla etkilenmektedir (19).

FTK'lu çoğu hasta, ağrısız bir tiroid nodülü ile başvurur. Nadiren (%4-6) klinik olarak belirgin LAP vardır (116). FTK'da boyun lenf nodu metastazı nadir bir durumdur ve hastalık lenf nodu metastazı ile saptanırsa, PTK folliküler varyant, onkositik karsinom ve az diferansiye kanser olasılıkları düşünülmelidir. FTK'da ortalama tümör boyutu PTK'daki ortalamadan daha fazladır. FTK'lu hastaların %5-20'sinde, tanı anında uzak metastaz mevcuttur. Çoğu zamanda metastaz yeri akciğer ya da kemiktir. Tutulan kemikler sıklıkla uzun kemikler (femur), düz kemikler (özellikle pelvis, sternum ve kafatası) ve vertebralardır (19).

Etyoloji

İyot eksikliği: İyot eksikliği olan bölgelerde FTK ve anaplastik tiroid kanserinde relatif bir artış mevcuttur (29).

Otoimmün hastalıklar: DTK'de normal TSH reseptörü vardır ve bu durum bu tümörlerin TSH bağımlı büyümelerini açıklayabilir (29).

Genetik faktörler: Bir grup araştırmacı, DTK'de HLA DR1'in sıklığının artmış olduğunu bildirmişlerdir. Daha önce baş-boyun bölgesine radyasyon öyküsü olmayan hastalarda, HLA DR7 ile FTK arasında ilişki saptanmıştır (29).

Onkogenler: FTK'nun patogenezinde kabul edilmiş bir örneklem mevcut değildir. Ancak, FTK patogenezinde birçok faktör bildirilmiştir (19). Bunlardan birincisi; çoğu folliküler adenom ve tüm FTK'ları muhtemelen monoklonal kökenlidir. İkincisi; özellikle RAS geninde nokta mutasyonları ile oluşan onkogen aktivasyonu, hem folliküler adenomlarda (%20), hem de FTK'larda (ortalama %40), erken tümörögenezdeki rolünü destekleyecek biçimde görünmektedir (117,118). RET onkogeni, folliküler tümörlerde etkilenmiyor gibi görünmektedir. PTK'da özellikle de folliküler varyantta, yaklaşık %10 oranında görülebilir. Üçüncüsü; sitogenetik anomaliler ve genetik kayıp kanıtı, FTK'da PTK'dan daha sık olup, ayrıca folliküler adenomlarda da oluşmaktadır (19)

FTK'nın en önemli moleküler özeliği; anaplöidi, yüksek oranda RAS nokta mutasyonları ve translokasyonlar t(2,3) (q13;p25) sonucu oluşan PAX-8-PPAR gamma (Peroxisome Proliferator –Activated Receptor Gamma) gen rearranjmanlarıdır. PAX 8-PPAR gamma gen rearranjmanları FTK'da %25-50 oranındadır (104,119).

Morfoloji

İyi sınırlı, infiltratif tek nodüldür. İyi sınırlı nodüllerin folliküler adenomdan ayırt edilmesi zordur. Büyük lezyonlar kapsüle penetre, çevre dokuya infiltre olabilir. Mikroskopik olarak, FTK'nın çoğu normal tiroid dokusuna benzer. Bazen de tümörde, bol, granüler eozinofilik sitoplazmalı hücreler (Hurtle hücreleri) hakimdir. Kapsül ve damar invazyonu karakteristik bulgudur. Yavaş gelişen ağrısız nodül şeklinde görülür. Vasküler invazyon siktir, ama nadiren lenfatik yayılım olur. Hematojen olarak; akciğer, kemik, daha az sıklıkla da beyin ve karaciğere yayılır. Metastaz yaygın invaziv varyantta daha siktir (29).

2.6.2.1. İnvazyon Derecesine Göre Folliküler Tiroid Karsinomu Tipleri

2.6.2.1.1. Kapsüllü, Minimal İnvazif Tip

Kapsüllü FTK tanısı alan vakalar; 1) sadece minimal kapsül invazyonu olanlar, 2) minimal kapsül ile vasküler invazyonlu olanlar ve 3) yaygın vasküler invazyonlu olanlar olmak üzere üç grupta görülür. Sadece minimal kapsül invazyonu olanların, minimal nüks riski vardır. Sadece minimal vasküler invazyonu olan tümörlerde düşük oranda nüks ve metastaz riski vardır. Vasküler invazyon yaygın olup damar boyutları değişken ise bu tip 'Makroskopik kapsüllü, anjioinvaziv FTK' olarak adlandırılır ve metastaz riski yüksektir. İnvaze vasküler yapıların sayıları ve tipleri, invazyonun türü belirtilmeli, şüpheli durumlarda endotel belirleyicilerinden olan CD31, CD34 ile immunohistokimyasal kontrol yapılmalıdır. Vakaların %50'sinden fazlasını oluşturur (29).

2.6.2.1.2. Kapsülsüz, Yaygın İnvaziv Tip

Bilateralite gösteren invaziv tümörlerdir. Mikroskopik ve makroskopik olarak invazyon görülür. Ayırıcı tanıda az differansiye tip dikkate alınmalıdır (104,115).

2.6.2.2. Hücre Tiplerine Göre Folliküler Tiroid Karsinomu Varyantları

2.6.2.2.1. Onkositik Varyant

Hurthle ya da oksifilik hücreli olarak da adlandırılırlar. En az %75'i onkositik tip hücrelerden oluşmalıdır. Follikül epitelinden köken alan hücrelerden oluşan, büyük granüler, eozinofilik sitoplazmalı, büyük çekirdekli, çekirdekçiği belirgin hücrelerden oluşur. Sitoplazmanın granüler görünümü, hücre içindeki çok sayıdaki mitokondri nedeniyle (29).

2.6.2.2.2. Berrak Hücreli Varyant

Nadir bir varyanttır. İntrasitoplazmik veziküllerde glikojen, yağ depolanması yada hücre içinde Tg depolanmasına bağlı olarak hücreler berrak görünürler. Bu tümörler, berrak hücreli adenomdan, paratiroid adenomu veya karsinomundan ve metastatik berrak hücreli renal karsinomdan ayırt edilmelidir (29).

2.6.2.3. Folliküler Tiroid Karsinomunda Prognoz

FTK'da prognostik risk faktörleri PTK ile büyük oranda aynıdır. Tanı anında uzak metastaz, ileri hasta yaşı, tümör boyutunun büyük olması, tiroid dışı invazyon varlığı, erkek cinsiyet ve yüksek grade kötü prognozu gösterir. Ek olarak, damar invazyonu, başlangıçtaki lenfatik tutulum, DNA anaplöidisi ve onkositik histoloji, FTK'ya özgü prognostik faktörlerdir (19).

2.6.2.4. Folliküler Tiroid Karsinomunda Nüks ve Mortalite

Tipik FTK'da lenf nodu metastazı nadirdir ve cerrahiden 20 yıl sonraki lenf nodu nüks oranı DTK'leri arasında en azdır ve ortalama sadece %2 civarındadır. 20 yıl içinde görülen bölgesel nüksler, FTK'ların %20'sinde vardır. Mortalite oranları, uzak metastazların görülme oranına paralel seyretmektedir (19). Tanıdan 10-15 yıl sonra olguların %30-40'ı kaybedilir (102).

2.6.3. Az Differansiye (İnsüler, Solid veya Trabeküler) Karsinom

İnsüler, solid ya da trabeküler patern ile karakterize follikül hücre kökenli bir tiroid karsinomudur. En klasik tipi, insüler tiptir ve ince fibrovasküler kenarlara sahip "hücre yuvaları" ya da insüler hücre grupları ile karakterizedir (107).

Az differansiye tiroid kanserinde yeni tanı kriterleri önerilmiştir: (1) solid, trabeküler ve insüler büyüme paterni; (2) PTK çekirdek özelliklerinin yokluğu; (3) Her 10 luk büyütme alanında kıvrımlı nükleuslu 3 mitotik figürden daha fazla mitotik aktivite ve tümör nekrozunun bulunması (120).

Az differansiye tümörlerin çoğunda tanı anında boyut 5 cm'den büyüktür, tiroid dışı yayılım ve damar invazyonu vardır. DSÖ, bu tümörleri FTK'nin morfolojik bir varyantı olarak kabul etmektedir ancak diğerleri PTK ya da FTK'nin kötü differansiye bir varyantı olarak tanımlamaktadır (99). RET rearanjmanı ve BRAF mutasyonu kötü differansiye kanserde sık görülmemektedir, %25'inde ise NRAS mutasyonu bulunmaktadır ayrıca TP53 mutasyonunun bu tümörlerde önemli oranında bulunduğu gösterilmiştir. PI3 kinaz yolağının aktivasyonu ve vasküler endotel büyüme faktörü reseptörünün aşırı üretimi de sık görülmektedir (121,122).

Tanı anındaki ortalama yaş 55 ve kadın: erkek oranı yaklaşık 2:1'dir (99). Az differansiye kanser, agresif ve çoğu zaman ölümcüldür. RAI tutulumu nadiren bulunur ama 18F-FDG-PET'te FDG alımı sıklıkla yüksektir. Kanda Tg üretimi, farklılaşmış kanserlerden daha düşük olabilir. Bölgesel lenf nodu ve uzak bölge (akciğer, kemik, beyin) metastazları yaygındır.

2.6.4. İndifferansiye (Anaplastik) Karsinom

Tüm tiroid kanserlerinin %1-2'sini oluşturur ve genellikle 60 yaşından sonra görülür. Kadınlarda hafifçe yüksektir (Kadın/ Erkek oranı:1.3:1-1.5:1) (19).

Folikül epitelinden köken alır ve yüksek derecedeki indifferansiasyon nedeni ile tiroid bezinin hiçbir özelliğinin tanınmasına izin vermez (29). Yüksek derecede maligndir. Kapsülsüzdür ve ciddi yayılım yapar. Cilt, kaslar, sinirler, kan damarları, larinks ve özefagus gibi yakın dokularda invazyon sıkça

görülür. Akciğer, karaciğer, kemik ve beyin metastazları hastalığın erken evrelerinde başlar (19). İnsanlardaki en agresif kanserlerden biridir (29).

Epiteloid ve/veya iğsi hücreli özellikler gösteren yüksek dereceli, pleomorfik, epitel kökenli bir malignitedir (107). Histopatolojik incelemede; çeşitli şekiller oluşturan ve mitoz artışı gösteren atipik hücrelerden oluşmaktadır. İğsi şekilli hücreler, çok çekirdekli dev hücreler ve skuamoid hücreler genellikle baskındır (19). PTK veya FTK mevcudiyeti, bunların tiroide var olan tümörleri, bir veya daha çok genetik değişiklikler, muhtemelen p53 tümör supresör gen kaybıyla geliştiği düşüncesini ortaya çıkarmıştır (123). İğsi, pleomorfik hücreli, skuamöz hücreli, arkomatoid tip (anjiosarkom ve malign fibröz histiositoma benzeri) ve osteoklastik dev hücreli olmak üzere mikroskobik tipleri vardır (104). İmmünohistokimyasal profilinde; pansitokeratin ve vimentin pozitif, TTF-1 veT9 sıklıkla negatiftir (107).

Hastalar genelde hızlı ve ağrılı tiroid büyümesinden şikayetçidirler. Tümör çevre dokulara yayıldıkça (kas, trakea, özefagus, komşu deri, kıkırdak, kemik), ses kısıklığı, inspratuvar stridor, yutma güçlüğü, boyunda kalınlaşma olur. Kitle hassasdır, kaya sertliğindedir. Muayene sırasında tiroidin üstündeki dokuda sıklıkla ısı artışı vardır ve renk bozuklukları mevcuttur. Hastaların 1/4-1/2'sinde LAP ve/veya en sık akciğer olmak üzere uzak metastaz vardır.

Anaplastik kanserler, iyot tutmaz ve Tg üretmezler. 18F-FDG-PET'de yoğun FDG tutulumu vardır. Bu nedenle 18F-FDG-PET tümör evrelemesi ve tedavi etkinliğinin kontrolü için en iyi araçtır (124).

Lokal invaziv hastalık ve olası bir boğulmadan dolayı ölümü engellemek için acilen tedaviye başlanmalıdır. Tedavi, boyundaki tümör dokusunun cerrahi eksizyonundan ve eğer uygunsa takiben radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonundan oluşur (19).

2.6.5. Medüller Tiroid Karsinomu

Tiroidin kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanırlar. Tiroid tümörlerinin %10'ndan azını oluştururlar (19,29).

Sporadik (%80-85) veya kalıtsal (%15-20) olabilir. Kalıtsal formları şunlardır; MEN Tip 2A (Sipple sendromu, feokromositoma ve hiperparatiroidi ile karakterli), MEN Tip 2B (mukozal nöroma sendromu yada Garin sendromu) (mukozal nöromalar ve somatik marfanoid habitus ile karakterize) ve ailesel MTK (107). Kalıtsal şekli tipik olarak, çift taraflıdır ve genellikle malignite öncülü C-hücre hiperplazisinden köken alır. C-hücre hiperplazisini fizyolojik C-hücre artışından ayırt etmek için küçük büyütme alanında 50 veya daha fazla C-hücresi görmek gerekir. C-hücre hiperplazisi reaktif veya neoplastik olabilir (125). Bu premalign evrede total tiroidektomi yapılması hastaların %90'ında hastalığı tedavi edebilir. Kalıtsal formlar, otozomal dominant geçişlidir ve 10.kromozomda bulunan RET protoonkogenin nokta mutasyonları ile ilişkilidir. Genellikle MTK'u MEN 2B'de MEN 2A'dan ve familyal olanı da sporadikden daha agresiftir (126). RET protoonkogen testi, MTK'lı tüm hastalarda yapılmalıdır ve bu gende nokta mutasyonu bulunduğu tüm 1.derece akrabalarda genetik tarama düşünülmelidir (19).

Sporadik ve ailesel MTK'lu vakalarda en sık 40-60 yaşlarında, MEN ile ilişkili vakalar ise en sık 20-40 yaşlarında görülür (103). Sporadik olanlar, tek taraflı, ailesel olanlar ise multisentrik ve çift taraflıdır.

Hematojen ve lenfojen yolla yayılan agresif bir tümördür. Sık görülen metastaz odakları; akciğer, karaciğer, kemik, servikal lenf nodları ve adrenal bezlerdir. İlk olarak tiroid bezinde sert bir kitle veya nodül yada bölgesel lenf nodlarında büyüme olarak görülür. Bazen, uzak bir bölgede metastatik bir lezyon olarak kendini gösterebilir. Boyun kitleleri çoğu zaman, ağrılıdır, bazen, çift taraflıdır ve parafoliküler hücrelerin anatomik lokalizasyonunu yansıtır şekilde sıklıkla her bir lobun üst 2/3'lük kısmında yer alır (19).

Sert ve genellikle kapsülsüzdür. Patolojik incelemede, morfolojisi ve dizilimi farklı hücrelerden oluştuğu görülür. Yuvarlak, çok köşeli ve iç şekilli hücreler, solid ve trabeküler bir dizi şekil oluşturur. Yaygın olarak amiloid bir stroma mevcuttur. Bazı vakalarda, tümör hücreleri, karsinoembriyonik antijen (CEA), somatostatin, serotonin ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) gibi diğer polipeptid hormonları salgılayabilir. Tümör boyutu arttıkça, sekrete edilen peptid ürünler ve aminlere bağlı olarak klinik tablo gelişir, paraneoplastik sendromlar gözlenir. Kalsitonin artışı, diyare ve flushing saptanır (19).

Papiller ve/veya psödopapiller, glandüler (tübüler-foliküler), dev hücreli, içsi hücreli, paragangliyomaya benzer, onkositik hücreli/berrak hücreli, anjiosarkomaya benzer, skuamöz hücreli ve melanin yapan mikroskobik varyantları bulunur (104).

MTK'daki prognostik faktörler; tanı anındaki yaş, erkek cinsiyet, hastalığın başlangıçtaki yayılımı, kalsitonin immün reaktifliği ve amiloid pozitif boyanma, ameliyet sonrası büyük rezidü hastalık varlığı ve ameliyat sonrası plazma kalsitonin düzeyidir (19).

Kalsitonin pozitif boyanma tanıyı doğrulamada yararlı olabilir. Bazal kan kalsitonin düzeyleri klinik MTK'li hemen tüm hastalarda yükselmektedir (127). Pentagastrin ya da kalsiyum infüzyonu kalsitonin salınımını uyarır ve bu cevap MTK'li ve C hücre hiperplazili hastalarda aşırı olabilir; bu testlerin kullanımı tespit edilemeyen ya da sınırda kalsitonin düzeyi olan hastalarla sınırlandırılmalıdır.

MTK tanısı kalsitonin ölçümü ya da TİİAB ile konduğunda, hastalar hiperparatiroidi ve feokromositoma yönünden taranmalıdır. Eğer bu tanılar tatmin edici biçimde dışlandıysa, total tiroidektomi ve bölgesel lenf nodlarının çıkarılması işlemi güvenli biçimde uygulanabilir (128). MEN sendromlu hastalarda, feokromositoma cerrahisi MTK cerrahisinden önce yapılmalıdır. MEN'li ya da ailevi MTK'li hastaların birinci derece akrabaları, mutant RET geninin varlığı açısından taranmalıdır. Gen taşıyıcılarında, MEN2B'li hastalarda hayatın ilk yılında, 634 RET mutasyonlu (en yaygın mutasyon) hastalarda 5 yaşından önce profilaktik tiroidektomi yapılmalıdır (127,128).

Diğer mutasyon taşıyıcılarında profilaktik total tiroidektomi; normal bazal kalsitonin düzeyi (stimülasyon dahil), normal boyun USG bulguları, daha az agresif bir MTK aile öyküsü ve ailenin tercihi de varsa 5 yaş sonrasında ertelenebilir (129).

2.6.6. Tiroidin Primer Malign Lenfoması

Primer malign tiroid lenfomaları, tüm non-Hodgkin lenfomaların %2.5 kadarını ve tüm malign tiroid tümörlerinin de %2'den daha azını oluşturan nadir görülen tümörlerdir. En yüksek sıklık yedinci dekatta görülmektedir ve kadın: erkek oranı 3:1'dir (19).

Primer tiroid lenfoması hemen her zaman B hücre kökenlidir (130). Çoğu, Hashimoto tiroiditi zemininde gelişen MALT-omadır. Bu küçük hücreli lenfomalar; düşük grade, yavaş büyüme hızı ve gastrointestinal kanal, solunum yolu, timus ya da tükrük bezleri gibi diğer mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) bölgelerinde nüks etme eğilimiyle karakterizedir. Tümörlerin %70-80 sebebi diffüz büyük hücreli lenfomalardır. Küçük bir kısmı düşük grade MALT-omanın yüksek grade'li B hücreli lenfomaya dönüşmesiyle ortaya çıkmaktadır. Diğer histolojik tipler ise nadirdir.

Tiroid lenfomalarının hemen hepsi, hızlı büyüyen ağrısız boyun kitleleri şeklinde kendini göstermektedir. Hastaların üçte birinde bası semptomları vardır. Kitle çoğu zaman çevre dokulara yapışık ve hastaların yarısında tek ya da çift taraflı servikal lenf nodu büyümesi vardır. Uzak metastaz kliniği nadir görülür. Hastaların yaklaşık %20'sinde uzun süreli guatr anamnezi vardır ve vakaların %40'ında hipotiroidi bildirilmektedir. Ele gelen solid kitle vardır ve ultrasonografik olarak ise hipoekoik, sıklıkla asimetrik ve psödokistik bir paterne sahiptir. Çoğu hastada serum anti-TPO ve anti-Tg antikoru pozitifdir. Sintigrafide ise fonksiyon göstermezler.

Çoğu primer tiroid lenfoması kronik otoimmün tiroiditi olan hastalarda gelişir, ancak hastalık Hashimoto tiroiditinin nadir bir komplikasyonudur.

Tedavi planlamasında doğru evreleme kritik basamaktır. Evrelemede; fizik muayene, tam kan sayımı, kan laktat dehidrojenaz düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri, kemik iliği biyopsisi, boyun BT ya da MRI, toraks ve tüm batın BT ve tümör şüphesi olan diğer tüm bölgelerin uygun biyopsisi gerekmektedir. Tiroid lenfomalarıyla ilişkili Waldeyer halkası ve sindirim kanalı tutulumu görülebildiğinden, üst gastrointestinal sistem radyografisi veya endoskopisi ile taramalar da uygulanmalıdır.

Tedavi; histolojik alt tip, hastalık yaygınlığı ve diffüz geniş B-hücreli lenfoma durumunda yaşa göre uluslararası prognoz indeksine göre düzenlenir (131). Küçük tümörlerin tedavisine, primer tiroid karsinomlarında olduğu gibi cerrahiyle başlanmalı ve "indolent lenfoma" durumunda ek radyoterapi de düşünülmelidir.

Yüksek gradeli B hücreli lenfomada; Rituksimabla kombine kemoterapi standart tedavi şeması haline gelmiştir (132). Tek başına RT, sadece medikal tedavi alamayan yaşlı hastalarda kullanılmalıdır çünkü hastaların üçte birinde genellikle de tedavi sonrası 1 yıl içinde uzak bölge metastazı görülmektedir.

MALT-omada doğru bir evreleme sonrası hastalığın tiroide lokalize olduğu anlaşılırsa, total tiroidektomi (5 yıllık hastaliksız süre ve sağkalım %100) ya da tutulan alana tek başına radyoterapi (2 Gy / fraksiyon, haftada 5 gün, toplam doz 30-40 Gy; 5 yıllık sağkalım %90) yeterli olabilir (133). Yaygın MALT-omada, sadece kemoterapi (sadece klorambusil gibi tek bir ajan) ya da kombine kemo-radyoterapi önerilebilir.

2.6.7. Metastatik Tiroid Tümörleri

Tiroid bezine metastaz sıklığı, otopsi serilerinde %1.25-24 arasındadır. En sık primer tümörler olarak; böbrek, akciğer, meme, özefagus ve uterus kanseri gözlenmektedir. Kötü prognoza rağmen, agresif cerrahi ve medikal yaklaşım, küçük oranda hastalarda yararlı olabilir (102).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Bu çalışmada, Ocak 2010- Mart 2012 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran, tiroid USG’de en az bir nodülü saptanan, TİİAB sitolojisinde en az bir nodülünde BS’ne göre ÖBA veya ÖBFL tanısı konularak Endokrinoloji, Genel Cerrahi ve Patoloji uzmanlarından oluşan multidisipliner bir konsey tarafından değerlendirilip operasyon kararı verilen ve aynı cerrahi ekip tarafından tiroidektomi yapılan 268 hastanın 276 nodülüne ait verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Tüm hastaların öyküsü alınmış ve tiroid muayeneleri yapılmıştı. Hastalar tiroid fonksiyon testlerine göre; ötiroid, hipotiroid, hipertiroid, subklinik hipotiroid ve subklinik hipertiroid olarak gruplara ayrıldı. Aşık hipertiroidisi olanlar sintigrafi sonuçlarına göre aktivite artışı nodülden kaynaklananlar (TNG/TMNG) veya parankimal aktivite artışından kaynaklananlar (TDNG/TDMNG) olarak ikiye ayrıldı.

Çalışmaya Alınmama Kriterleri: Multidisipliner konseye sunulan ve tiroidektomi önerilen hastalardan 15 yaşından küçük hastalar, daha önceden tiroid cerrahisi geçiren veya tiroid nodülüne perkütan invaziv işlem yapılanlar veya baş- boyun bölgesine radyoterapi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.1.1. Laboratuvar

Hastaların kan örnekleri sabah 08:00-10:00 arasında, tiroid fonksiyonları (sT3, sT4, TSH, Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab ve Tg) için alınmıştı. Hormon analizleri chemiluminescence enzyme immunoassay (Immulite 2000,

Diagnostic products Corporation, Los Angles, CA, USA ve UniCel DxI 800, Beckman Coulter, CA, USA) ticari kitleri kullanılarak çalışıldı.

Laboratuvarımızdaki normal değerler; TSH: 0,4-4,0 µIU/mL, sT3: 1,57-4,71 pg/mL, sT4: 0,61-1,12 ng/dL, Tg: 0-55 ng/mL, anti-Tg <30 U/mL, anti-TPO <10 U/mL idi. TSH düzeyi baskılı iken serbest tiroid hormonlarının yüksekliği durumu “aşikar hipertiroidi”, TSH düzeyi baskılı iken serbest hormon değerlerinin normal sınırlarda olması durumu “subklinik hipertiroidi” olarak kabul edildi. Benzer şekilde TSH düzeyi yüksek iken serbest tiroid hormonlarının düşüklüğü durumu “aşikar hipotiroidi”, TSH düzeyi yüksek iken serbest hormon değerlerinin normal sınırlarda olması durumu “subklinik hipotiroidi” olarak kabul edildi. Tiroid otoantikorları, pozitif veya negatif olarak değerlendirildi.

3.1.2. Konvansiyonel Ultrasonografi (USG)

Çalışmada, Esaote color doppler USG (MAG Tecnoogy Co, Ltd. Model: 796FDII Yung-ho City, Taipei; Taiwan) ve yüzeysel prob (Model No: LA523 13-4, 5.5- 12.5 MHz) standart ultrasonografi (USG) kullanılmıştı. Nodül lokalizasyonu, çapı (mm), halo varlığı, ekojenitesi, kenar düzeni, nodül içeriği ve kalsifikasyon tipi değerlendirildi. Tiroid bezinin parankimi homojen veya heterojen olarak değerlendirildi. Ekojenite; hipoekoik, izoekoik, izo-hipoekoik, hiperekoik ve anekoik (pür kistik olanlar) olarak gruplandırıldı. Nodül içeriği; solid (hiç kistik komponenti olmayan), mikst (kistik komponenti olan) veya pür kistik (sadece küçük bir alanda mural solid komponent içeren veya tamamen kistik) olarak belirtildi. Kalsifikasyon tipi; mikrokalsifikasyon, makrokalsifikasyon, mikro-makrokalsifikasyon, veya hiç kalsifikasyon olmamasına göre ayrıldı.

Toplam 276 hastadan, ÖBFL grubunda 71 hastaya (%80.6), ÖBA grubunda ise 57 hastaya (%12.1) sintigrafi yapılmıştı. Sintigrafik bulgulara göre nodüller hipoaktif, hiperaktif ve normoaktif olarak sınıflandırıldı.

3.1.3. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB)

Çalışmaya alınan tüm hastaların nodüllerine deneyimli bir uzman tarafından TİİAB yapılmıştı. Biyopsi işlemi, iğnenin ucu direk görülerek, tiroid kitlesi içindeki solid görünen bölgeden veya kitlenin büyük kısmı kistik komponentten oluşuyorsa biyopsi öncesinde sıvı kısım aspire edilip geri kalan kısımdaki solid bölge hedef alınarak, büyük nodüllerde ise nodülün en az iki farklı bölgesinden USG eşliğinde uygulanmıştı. İşlemden General Electric Logiq pro 200 (Model number: 2270968, GE Healthcare Korea, Seongnam-SI, Gyeon GGI-DO, Korea) ultrasonografisi, 5.5-7.5 MHz prob, 23 Gauge iğne ve 20 mL lik tek kullanımlık enjektör kullanılmıştı. Tüm hastalardan işlem öncesi bilgilendirilmiş onam alınmıştı. İşlemler için herhangi bir anestezi uygulanmamıştı.

3.1.4. Sitolojik Değerlendirme

USG eşliğinde İİAB ile alınan materyaller, lam üzerine konulup, yayılarak ve havada kurutularak May-Grünwald-Giemsa boyası ile boyanmış ve değerlendirmeleri hastanemiz Patoloji Kliniği uzman doktorları tarafından BS'ne göre yapılmıştı.

3.1.5. Histopatolojik Değerlendirme

Cerrahi ekip tarafından nodül veya nodüller cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra, tiroidektomi spesimenleri hastanemiz Patoloji Kliniği uzman doktorları tarafından makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme, Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması kullanılarak yapıldı (109).

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle araştırıldı. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle incelendi. Malignite üzerinde etkili olabilecek olası tüm faktörlerine ait odds oranları ve %95 güven aralıkları hesaplandı.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,025$ olarak saptanan risk faktörleri, çoklu değişkenli analizlerde malignite üzerinde etkili olabilecekleri düşünülerek aday risk faktörü olarak çoklu değişkenli modele alındı. İleriye Dönük Adımsal Elemeli Lojistik Regresyon analizine göre malignite üzerinde en fazla belirleyiciliği olan risk faktörü(leri) tespit edildi.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

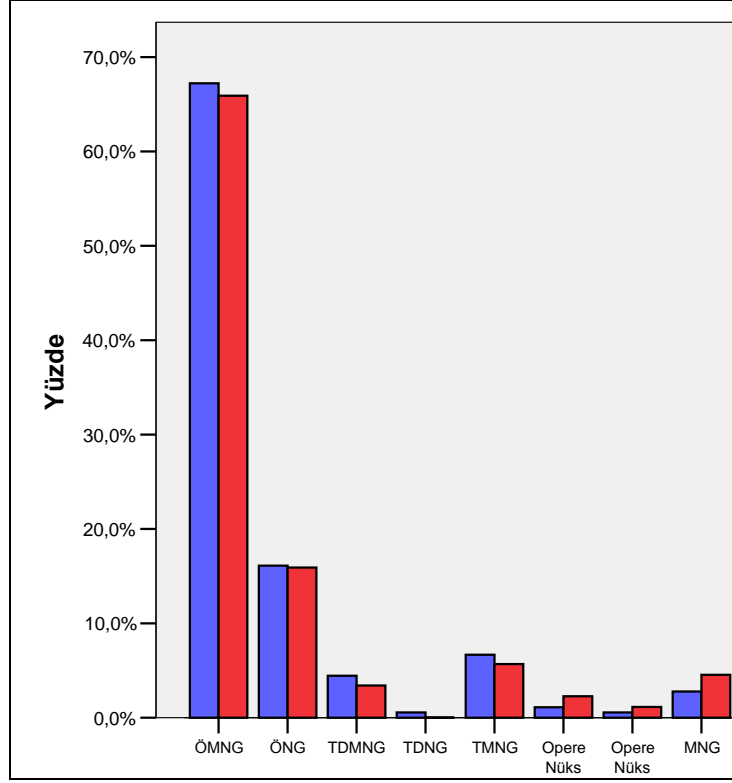
Çalışma; 219'u (%81.7) kadın, 49'u (%18.3) erkek olmak üzere toplam 268 hasta dosyası üzerinden yürütüldü.

Hastaların yaşları 15–74 aralığında değişirken, genel yaş ortalaması 47.85 ± 11.64 yıl olarak belirlendi.

Bedhesda sistemine göre tiroid ince iğne aspirasyon materyallerinin sitolojik bulguları değerlendirilmiş olan nodüller; önemi belirlenemeyen atipi (ÖBA) ve önemi belirlenemeyen folliküler lezyon (ÖBFL) olarak iki gruba ayrıldı. ÖBA grubundaki hastaların 150'si kadın (%83.3), 30'u erkek (%16.7), ÖBFL grubundaki hastaların 69'u kadın (%78.4), 19'u erkek (%21.6) idi. ÖBA grubundaki hastaların yaş ortalaması 48.38 ± 11.41 (15-74) yıl, ÖBFL grubundaki hastaların ise yaş ortalaması 46.76 ± 12.10 (17-74) yıl olarak hesaplandı. Hasta grupları arasında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Benzer şekilde, her 2 grup arasında cinsiyet dağılım oranları istatistiksel olarak benzer bulundu ($p > 0.05$).

Tiroid fonksiyon testleri ve ultrasonografi sonuçlarına göre konulan tanılar incelendiğinde; hastalarımızın 179'unda (%66.7) ötiroid multinodüler guatr (ÖMNG) en sık konulan tanı olarak dikkat çekmekte iken, gruplar arası tanı dağılımları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Tanıların gruplara göre dağılımı şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Çalışma grubundaki toplam 268 hastadan, ÖBA grubundaki 180 hastanın 185 nodülü, ÖBFL grubundaki 88 hastanın 91 nodülü olmak üzere toplamda 276 nodül değerlendirmeye alındı.



Şekil 4.1. Tiroid fonksiyon testleri ve ultrasonografi sonuçlarına göre ÖBA ve ÖBFL gruplarında tanı dağılımları

4.1. LABORATUAR VE SİNTİGRAFİ SONUÇLARI

ÖBA ve ÖBFL grubundaki hastaların tiroid fonksiyonları ve tiroid antikoru varlığına göre dağılımları Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta grubunun tiroid fonksiyonlarına göre dağılımı

	ÖBA n=180 (%)	ÖBFL n=88 (%)	Toplam n=268 (%)
Ötiroid	154 (66.1)	79 (33.9)	233 (86.9)
Hipotiroid	2 (100)	0 (0)	2 (0.74)
Hipertiroid	3 (60)	2 (40)	5 (1.8)
Subklinik hipotiroidi	4 (100)	0 (0)	4 (1.5)
Subklinik hipertiroidi	17 (70.8)	7 (29.2)	24 (8.9)

Tablo 4.2. Hasta grubunun tiroid antikoru varlığına göre dağılımı

	ÖBA n=180 (%)	ÖBFL n=88 (%)	Toplam n=268 (%)
Anti-TPO (+)	56 (76.7)	17 (23.3)	73 (100)
Anti-TG (+)	55 (73.3)	20 (26.7)	75 (100)
Anti-TPO ve/veya Anti-Tg (+)	74 (74.7)	25 (25.3)	99 (100)

ÖBA grubundaki 57 hastanın (%12.1), ÖBFL grubunda ise 71 hastanın (%80.6) sintigrafik incelemesi mevcuttu. Sintigrafik olarak incelenen nodüllerin 87'si (%68)'i hipoaktif, 21 (%16.4)'i aktif ve 20 (%15.6)'i normoaktif olarak sınıflandırıldı. Gruplara göre sintigrafi sonuçları Tablo 4.3'de verilmiştir. ÖBFL grubundaki hastalarda ÖBA grubundan daha yüksek oranda hipoaktif nodül bulunmasına rağmen, gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.3. Sintigrafi ile değerlendirilmiş nodüllerin aktivite durumuna göre dağılımı

Sintigrafi sonucu	ÖBA n=57 (%)	ÖBFL n=71 (%)	Toplam n=128 (%)
Hipoaktif	35 (40.2)	52 (59.8)	87 (68)
Aktif	12 (60)	8 (40)	20 (15.6)
Normoaktif	10 (47.6)	11 (52.4)	21 (16.4)

Toplam 276 nodülün USG ile belirlenmiş morfolojik özellikleri tablo 4.4'de verilmiştir. Nodül özellikleri açısından, ÖBA ve ÖBFL grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

ÖBA grubunda yer alan nodüllerin %58.91'i (n=109) sağ lobda, %38.37'si (n=71) sol lobda ve %2.72'si (n=5) istmusta yerleşmiş idi. ÖBFL grubunda yer alan nodüllerin %45'i (n=41) sağ lobda, %46.15'i (n=42) sol lobda ve %8.79'u ise (n=8) istmusta saptandı.

ÖBA grubunda yer alan ve histopatoloji sonucu benign olduğu belirlenen nodüllerin büyük boyutlarının ortalaması 21.73±13.50 mm, malign nodüllerin büyük boyutlarının ortalaması 19.09±9.79 mm idi. ÖBFL grubunda yer alan ve histopatoloji sonucu benign olduğu belirlenen nodüllerin büyük boyutlarının ortalaması 21.98±11.02 mm, malign nodüllerin ise 27.65±18.40 mm bulundu. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0.471, p=0.567).

Tablo 4.4. Grupların USG ile belirlenmiş morfolojik özelliklerinin karşılaştırması

Nodül özelliği		ÖBA N=185 (%)	ÖBFL N= 91 (%)	Toplam N=276	p
İçerik	Kistik	3 (1.6)	4 (4.4)	7 (2.5)	
	Solid	79 (42.7)	32 (35.4)	111 (40.2)	
	Mikst	103 (55.7)	103 (55.7)	158 (57.2)	
Ekojenite	İzoekoik	106 (57.3)	55(60.4)	161 (58.3)	
	Hipoekoik	18 (9.7)	9 (9.9)	27 (9.8)	
	İzo-hipoekoik	59 (31.3)	25 (27.5)	89 (30.4)	
	İzo-hiperekoik	2 (1.1)	2(2.2)	4 (1.4)	
Kenar düzeni	Düzenli	84 (45.4)	44 (48.4)	128 (46.4)	
	Düzensiz	101 (54.6)	47 (51.6)	148 (53.6)	
Kalsifikasyon	Yok	129 (69.7)	65 (71.4)	194 (70.3)	>0.05
	Mikro	23 (12.4)	13 (14.3)	36 (13)	
	Makro	12 (6.5)	6 (6.6)	18 (6.5)	
	Mikro-makro	21 (11.4)	7(7.7)	28 (10.1)	
Halo	Var	81 (43.8)	37 (40.7)	118 (42.8)	
	Yok	104 (56.2)	54 (59.3)	158 (57.2)	
Cidar kanlanması	Var	38 (20.5)	22 (24.2)	60 (21.7)	
	Yok	144 (79.5)	69 (75.8)	216 (78.3)	
Cidar makrokalsifikasyonu	Var	1 (0.5)	-	1 (0.4)	
	Yok	184 (99.5)	91 (100)	275 (99.6)	

4.2. HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARI

Çalışma grubunun histopatolojik sonuçları Tablo 4.5'te gösterilmiştir. ÖBA grubundaki hastalarda malign histopatolojik sonuç oranı, ÖBFL

grubundaki hastalara göre daha yüksek bulunmasına rağmen (sırasıyla %24.3, %19.8) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.398).

Tablo 4.5. Çalışma grubunun histopatoloji sonuçlarının karşılaştırması

	Histopatoloji sonucu		p
	Benign n (%)	Malign n (%)	
ÖBA	140 (75.7)	45 (24.3)	0.398
ÖBFL	73 (80.2)	18 (19.8)	
Toplam	213 (77.2)	63 (22.8)	

Nodüllerin histopatolojik sonuçlarına göre alt gruplara dağılımı Tablo 4.6'da izlenmektedir.

Malign histopatolojik sonuçlar içerisinde yer alan PTK ve PTMK'a ait alt gruplar tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Nodüllerin histopatolojik sonuçlarına göre alt gruplara dağılımı

Histopatoloji Sonuçları	ÖBA		ÖBFL		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
MNG	53	37.9	27	37	80	37.6
Foliküler adenom	11	7.9	10	13.7	21	9.9
Hiperplastik nodül	24	17.1	14	19.2	38	17.8
Selüler adenomatöz nodül	1	0.7	-	-	1	0.5
Kronik lenfositik tiroidit	14	10	11	15.1	25	11.7
Benign Dejenere kolloidal nodül	20	14.3	6	8.2	26	12.2
Hurtle hücreli nodül	9	6.4	-	-	9	4.2
Adenomatoid nodül	6	4.3	3	4.1	9	4.2
Hurtle hücreli adenom	2	1.4	2	2.7	4	1.9
PTK	25	55.6	4	22.2	29	46
FTK	1	2.2	-	-	1	1.6
Malign HHK	1	2.2	1	5.6	2	3.2
İyi diferansiye tiroid neoplazmı	-	-	4	22.2	4	6.3
PTMK	18	40	9	50	27	42.9

Tablo 4.7. Histopatolojide PTK ve PTMK olarak belirlenen nodüllerde alt histopatolojik gruplar

		ÖBA		ÖBFL		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
PTK varyant	Klasik	5	20	1	25	6	20.7
	Foliküler	13	52	2	50	15	51.7
	Solid trabeküler	1	4	-	-	1	3.4
	Onkositik	1	4	-	-	1	3.4
	Tall cell	2	8	-	-	2	6.9
	Makrofolliküler	3	12	1	25	4	13.8
	Toplam		25	100	4	100	29
PTMK	Klasik	17	94.4	9	100	26	96.3
	Foliküler	1	5.6	-	-	1	3.7
	Toplam	18	100	9	100	27	100
FTK varyant	Onkositik	1	100	-	-	1	100

Patolojisi malign çıkan hastaların, gruplara göre vasküler, kapsül ve kapsül dışı invazyonları, lenf nodu metastazları ve multisentrite özellikleri karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Gruplara göre tümör özelliklerinin karşılaştırılması

		ÖBA		ÖBFL		Toplam		p
		n	%	n	%	n	%	
Vasküler invazyon	Var	1	2.2	3	16.7	4	6.3	0.067
	Yok	44	97.8	15	83.3	59	93.7	
Kapsül invazyonu	Var	15	33.3	4	22.2	19	30.2	0.385
	Yok	30	66.7	14	77.8	44	69.8	
LN metastazı	Var	1	2.2	-	-	1	1.6	0.524
	Yok	44	97.8	18	100	62	98.4	
Multisentrisite	Var	17	37.8	6	33.3	23	36.5	0.741
	Yok	28	62.2	12	66.7	40	63.5	
Kapsül dışı invazyon	Var	8	17.8	2	11.1	10	15.9	0.513
	Yok	37	82.2	16	88.9	53	84.1	

Tüm grupta histopatolojisi malign çıkan hastalardaki ortalama tümör boyutu 1.64 ± 1.39 (0.1-6) cm bulundu. ÖBA grubundaki ortalama tümör boyutu 1.47 ± 1.10 (0.1-5) cm iken, ÖBFL grubunda ortalama tümör boyutu 2.05 ± 1.91 (0.1-6) cm idi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Tekrarlanan TİİAB sayısına göre, histopatoloji sonucu benign ve malign çıkan nodüller karşılaştırıldığında, bir kez TİİAB yapılanlar ile birden fazla sayıda TİİAB yapılan nodül sayısı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.182$).

4.3. HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARA GÖRE DEMOGRAFİK, LABORATUAR VE SİNTİGRAFI VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Benign ve malign histopatolojideki hastaların yaş ortalamaları Tablo 4.9'da gösterilmiştir. Buna göre histopatolojik olarak malignite saptanan hastaların ortalama yaşları, benign sonuç alınan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p = 0.010$).

Benign ve malign histopatolojideki hastaların cinsiyetleri, laboratuvar sonuçları ve nodüllerin sintigrafik özellikleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.10-4.12)

Tablo 4.9. Histopatolojik olarak alt gruplarda yaş ortalamaları

Yaş (yıl)	Benign	Malign	t	p
	Ortalama \pm SS*	Ortalama \pm SS*		
ÖBA	49.35 \pm 11.23	45.22 \pm 11.80	2.12	0.035
ÖBFL	47.83 \pm 11.55	42.83 \pm 12.96	1.606	0.112
Tüm hastalar	48.83 \pm 11.33	44.53 \pm 12.08	2.602	0.010

* SS: standart sapma

Tablo 4.10. Histopatolojik olarak alt gruplarda cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Benign		Malign		p
	Kadın / Erkek		Kadın / Erkek		
	n	%	n	%	
ÖBA	113/27	80.7/19.3	41/4	91.1/8.9	>0.05
ÖBFL	57/16	78.1/21.9	15/3	83.3/16.7	
Tüm hastalar	170/43	79.8/20.2	56/7	88.9/11.1	

Tüm hastalar değerlendirildiğinde histopatoloji sonucu benign olan hastalardaki ortalama Tg düzeyi 75.65 ± 102.68 ng/mL (0.2-590) iken, malignensi bulunan hastalardaki ortalama Tg düzeyi 98.46 ± 122.14 ng/mL (0.1-474) idi. ÖBA grubundaki hastalarda ortalama Tg düzeyi, histopatolojisi benign olan grupta, 87.13 ± 114.57 ng/mL (0.2-590) iken, histopatolojisi malign grupta 108.76 ± 135.57 ng/mL (0.1-474) bulundu. Aynı oranlar ÖBFL grubunda sırasıyla 53.65 ± 70.42 ng/mL (0.2-300) ve 72.72 ± 76.52 ng/mL (0.2-300) idi. Gruplar arasında Tg düzeyleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Anti-Tg Ab pozitifliği sıklığı histopatoloji sonucu benign olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p = 0.035$).

Tablo 4.11. Histopatolojik olarak alt gruplarda tiroid fonksiyonları

	ÖBA		ÖBFL		Tüm hastalar		p
	Benign n (%)	Malign n (%)	Benign n (%)	Malign n (%)	Benign n (%)	Malign n (%)	
Ötiroid	122 (87.1)	36 (80)	65 (89)	17 (94.4)	187 (87.8)	53 (84.1)	>0.05
Hipotiroid	1 (0.7)	1 (2.2)	-	-	1 (0.5)	1 (1.6)	
Hipertiroid	3 (2.1)	-	2 (2.7)	-	5 (2.3)	-	
Subklinik hipotiroid	2 (1.4)	2 (4.4)	-	-	2 (0.9)	2 (3.2)	
Subklinik hipertiroid	12 (8.6)	6 (13.3)	6 (8.2)	1 (5.6)	18 (8.5)	7 (11.1)	
Anti-TPO (+)	41 (29.3)	17 (37.8)	15 (20.5)	3 (16.7)	56 (26.3)	20 (31.7)	
Anti-TG (+)	47 (33.6)	10 (22.2)	19 (26)	1 (5.6)	66 (31)*	11 (17.5)	

*p: 0.035

Tablo 4.12. Histopatolojik olarak alt gruplara göre nodüllerin sintigrafi sonuçları

Sintigrafi sonucu	ÖBA		ÖBFL		Tüm hastalar		p
	Benign n (%)	Malign n (%)	Benign n (%)	Malign n (%)	Benign n (%)	Malign n (%)	
Hipoaktif	24 (36.9)	11 (50)	41 (63.1)	11 (50)	65 (74.7)	22 (25.3)	
Aktif	10 (55.6)	3 (75)	8 (44.4)	1 (25)	18 (81.8)	4 (18.2)	>0.05
Normoaktif	7 (41.2)	3 (60)	10 (58.8)	2 (40)	17 (77.3)	5 (22.7)	

4.4. BENİGN VE MALİGN HİSTOPATOLOJİYE SAHİP NODÜLLERİN ULTRASONOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Benign ve malign patolojiye sahip hastaların USG özellikleri Tablo 4.13’de özetlenmiştir.

USG’fik özelliklerine göre, ÖBFL grubunda, izoekoik nodüllerin oranı (%77.8), ÖBA grubuna göre (%48.9) anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.036). Kalsifikasyon varlığı, malign nodüllerde (%50), benign nodüllere (%23.3) göre anlamlı olarak daha sık idi (p=0.039).

Tablo 4.13. Benign ve malign histopatolojiye sahip nodüllerde USG bulguları

USG özellikleri		ÖBA		ÖBFL		Tüm hastalar		p
		Benign n (%)	Malign n (%)	Benign n (%)	Malign n (%)	Benign n (%)	Malign n (%)	
İçerik	Kistik	3 (2.1)	-	4 (5.5)	-	7 (3.3)	-	>0.05
	Solid	54 (38.6)	55* (55.6)	26 (35.6)	6 (33.3)	80 (37.6)	31 (49.2)	
	Mikst	83 (59.3)	20 (44.4)	43 (58.9)	12 (66.7)	126 (59.2)	32 (50.8)	
Ekojenite	İzoekoik	84 (79.2)	22 (20.8)	41 (74.5)	14 (25.5)	125 (77.6)	36 (22.4)	
	Hipoekoik	8 (44.4)	10** (55.6)	8 (88.9)	1 (11.1)	16 (59.3)	11*** (40.7)	
	İzo-hipoekoik	46 (78)	13 (22)	22 (88)	3 (12)	68 (81)	16 (19)	
	İzo-hiperekoik	2 (100)	-	2 (100)	-	4 (100)	-	
Kenar düzeni	Düzenli	66 (47.1)	18 (40)	36 (49.3)	8 (44.4)	102 (47.9)	26 (41.3)	
	Düzensiz	74 (52.9)	27 (60)	27 (50.7)	10 (55.6)	111 (52.1)	37 (58.7)	
Kalsifikasyon	Yok	98 (70.9)	31 (68.9)	56 (76.7)	9 (50)	154 (72.3)	40 (63.5)	
	Mikro	18 (12.9)	5 (11.1)	8 (11)	5 (27.8)	26 (12.2)	10 (15.9)	
	Makro	7 (59)	5 (11.1)	4 (5.5)	2 (11.1)	11 (5.2)	7 (11.1)	
	Mikro-makro	17 (12.1)	5 (8.9)	5 (6.8)	2 (11.1)	22 (10.3)	6 (9.5)	
Halo	Var	60 (42.9)	21 (46.7)	29 (39.7)	8 (44.4)	89 (41.8)	29 (46)	
	Yok	80 (57.1)	24 (53.3)	44 (60.3)	10 (55.6)	124 (58.2)	34 (54)	
Cidar kanlanması	Var	24 (17.1)	14 (31.1)	15 (20.5)	7 (38.9)	39 (18.3)	21 (33.3)	
	Yok	116 (82.9)	31**** (68.9)	58 (79.5)	11 (61.1)	174 (81.7)	42 (66.7)*****	
Cidar makrokalsifikasyonu	Var	1 (0.7)	-	-	-	1 (0.5)	-	
	Yok	139 (99.3)	45 (100)	73 (100)	18 (100)	212 (99.5)	63 (100)	
Nodül lokalizasyonu	Sağ	84 (60)	25 (55.6)	31 (42.59)	10 (55.6)	115 (54)	35 (54.3)	
	Sol	51 (36.4)	20 (44.4)	34 (46.6)	8 (44.4)	85 (39.9)	28 (44.4)	
	İstmus	5 (3.6)	-	8 (11)	-	13***** (6.1)	-	

*p: 0.045, **p: 0.003, ***p:0.02, ****p: 0.04, *****p: 0.011, *****p: 0.044

4.5. MALİGN VE BENİGN HİSTOPATOLOJİYE SAHİP NODÜLLERDE PARANKİMDE KRONİK TİROİDİT VARLIĞI

Parankimde histopatolojik olarak kanıtlanmış kronik tiroidit varlığı, benign nodül grubunda daha sık görülmesine rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.14).

Malign nodül grubunda PTK tespit edilen ve edilmeyen hastalar histopatolojik olarak kanıtlanmış kronik tiroidit varlığı açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.666).

Tablo 4.14. Benign ve malign nodüllerde parankimde histopatolojik olarak kanıtlanmış kronik tiroidit varlığı

Kronik Tiroidit	Benign		Malign		p
	n	%	n	%	
Yok	135	75.8	43	24.2	0.478
Var	78	79.6	20	20.4	

4.6. HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARINA GÖRE BENİGN VE MALİGN GRUPLARI AYIRT ETMEDE BELİRLEYİCİ OLAN FAKTÖRLER

Histopatoloji sonuçlarına göre benign ve malign grupları ayırt etmede belirleyici olan faktörler, tüm hasta grubunda, çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Bulgular tablo 4.15’de izlenmektedir.

Tablo 4.15. Benign ve malign histopatoloji sonuçlarını belirlemede etkili faktörler

Değişkenler	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı		p
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Yaş	0.963	0.939	0.989	0.005
Anti-Tg Pozitifliği	0.466	0.220	0.984	0.045
Hipoekoik	2.461	1.034	5.859	0.042
Cidar Kanlanması	2.198	1.133	4.266	0.020

Histopatoloji sonuçlarına göre benign ve malign grupları ayırt etmede belirleyici olan faktörler, ÖBA grubunda, çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Bulgular tablo 4.16'de gösterilmiştir.

ÖBA grubu içerisinde çoklu değişkenli ileriye dönük adımsal elemeli lojistik regresyon analizine göre patoloji sonuçları yönünden benign ve malign gruplarını ayırt etmede nodülün sadece hipoekoik olması en fazla belirleyici olan risk faktörü olarak saptandı [Odds Oranı: 4.714 (%95 Güven Aralığı: 1.732-12.835), p=0.004].

Tablo 4.16. ÖBA grubu içerisinde çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde, patoloji sonuçlarına göre benign ve malign gruplarını ayırt etmede etkili olabilecek risk faktörlerinin tek değişkenli analiz sonuçları

Değişkenler	Benign (n=140)	Malign (n=45)	p	OO (%95 GA)
Yaş	49.4±11.2	45.2±11.8	0.035	0.969 (0.941-0.998)
Cinsiyet				
Erkek	27 (%19.3)	4 (%8.9)	-	1.000
Kadın	113 (%80.7)	41 (%91.1)	0.104	2.449 (0.808-7.426)
Ötiroid	122 (%87.1)	36 (%80.0)	0.238	0.590 (0.244-1.426)
Anti TPO	5.3 (0-1000)	10 (0-1000)	0.101	1.000 (0.999-1.001)
Anti TG Pozitifliği	47 (%33.6)	10 (%22.2)	0.151	0.565 (0.258-1.240)
Hipoekoik	8 (%5.7)	10 (%22.2)	0.003	4.714 (1.732-12.835)
Cidar Kanlanması	24 (%17.1)	14 (%31.1)	0.044	2.183 (1.012-4.710)
Solid	54 (%38.6)	25 (%55.6)	0.045	1.991 (1.009-3.927)
Mikst	83 (%59.3)	20 (%44.4)	0.081	0.549 (0.279-1.082)

OO: Odds Oranı, GA: Güven Aralığı

Histopatoloji sonuçlarına göre benign ve malign grupları ayırt etmede belirleyici olan faktörler, ÖBFL grubunda, çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilerek tablo 4.17'de gösterildi.

ÖBFL grubu içerisinde çoklu değişkenli ileriye dönük adımsal elemeli lojistik regresyon analizine göre patoloji sonuçları yönünden benign ve malign

gruplarını ayırt etmede en fazla ÖMNG tanısının etkili olduğu [Odds Oranı: 9.998 (%95 Güven Aralığı: 1.676-59.510), p=0.011] ardından cidar kanlanmasının malignite riskini artırdığı [Odds Oranı: 3.460 (%95 Güven Aralığı: 1.0007-11.886), p=0.049] saptandı.

Tablo 4.17. ÖBFL grubu içerisinde çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde patoloji sonuçlarına göre benign ve malign grupları ayırt etmede etkili olabilecek aday risk faktörlerinin tek değişkenli analiz sonuçları

Değişkenler	Benign (n=73)	Malign (n=18)	p	OO (%95 GA)
Yaş	47.8±11.5	42.8±13.0	0.112	0.964 (0.922-1.009)
ÖMNG	45 (%61.6)	16 (%88.9)	0.028	4.978 (1.063-23.308)
TG Düzeyi	26.9 (0.2-300)	51.2 (0.2-300)	0.081	1.003 (0.997-1.010)
Anti- Tg Pozitifliği	19 (%26.0)	1 (%5.6)	0.108	0.167 (0.021-1.343)
İzoekoik	41 (%56.2)	14 (%77.8)	0.093	2.732 (0.820-9.102)
Cidar Kanlanması	15 (%20.5)	7 (%38.9)	0.128	2.461 (0.815-7.427)
Kalsifikasyon	17 (%23.3)	9 (%50.0)	0.025	3.294 (1.128-9.619)

OO: Odds Oranı, GA: Güven Aralığı.

5. TARTIŞMA

Nodüler guatr, özellikle iyot eksikliğinin olduğu bölgelerde tiroid bezinin en sık görülen hastalığıdır (1,2). Tiroid nodülleri, erişkinlerde palpasyon ile %4-8 oranında saptanırken bu oranın tiroid USG ile %41'e, otopsi serilerinde ise %50'ye çıktığı bilinmektedir (3). Bu yüksek prevalansa rağmen tiroid malignitesi, cerrahi ile çıkarılan nodüllerin %5-7'sinde görülmektedir (3,14,21,77). Tiroid nodüllerinin az bir kısmı malign olmasına rağmen tiroid nodüllerinin artan insidansı, bunların tiroid kanseri açısından tanımlanmasındaki klinik kargaşayı artırmaktadır (11).

İnce iğne aspirasyon biyopsi materyallerinin sitolojik incelemesi tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında kullanılan basit, ucuz, güvenli bir yöntemdir (10). Sitolojik incelemede çoğunlukla benign ve aşikar malign lezyonların tanısında çok az zorluk yaşanmaktadır. Bununla birlikte, örnekler neoplastik bir olayı güvenli bir şekilde dışlayamadığı zaman tanısal güçlükler de artar (10). Yeterli hücrel örneklemde bile tüm vakaların %4-15'de belirsiz sonuçlar saptanabilir (13). Bu vakalarda radyolojik bulguların ve bazı hücrel belirteçlerin nodüllerin ayırıcı tanısında yardımcı araçlar olabileceği öne sürülmektedir (134). Son yıllarda tiroid sitopatolojisinde Bethesda sistemi (BS) kullanılmaya başlanmıştır. BS'i ile geliştirilen ÖBA/ÖBFL kategorisi kolaylıkla benign, malignite için şüpheli veya malign tanısı konamayan bir grubu kapsamaktadır. Bu kategoride beklenen malignansi oranı çeşitli çalışmalarda %5-15 aralığında bildirilmiştir (14).

Biz bu çalışmada, kendi hasta grubumuzda sitolojik inceleme sonucu ÖBA ve ÖBFL olarak tanımlanan nodüllerdeki malignansi oranını belirlemeyi ve malignansinin muhtemel belirleyicileri olan biyokimyasal, klinik ve sonografik özellikleri değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda malignansi oranı ÖBA grubunda %24.3, ÖBFL grubunda %19.8 ve toplamda %22.8 olarak belirlendi. ÖBA ve ÖBFL grupları

arasında malignite sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ÖBA grubunda en sık görülen malign alt grup PTK, ÖBFL grubunda ise PTK ve iyi differansiye tiroid neoplazmi idi. Her iki grupta da en sık görülen PTK alt grubu ise PTK- folliküler varyant olarak belirlendi.

Literatürde ÖBA/ÖBFL'deki malignansi oranı %5-15 aralığında değişen oranlarda bildirilmiştir (20). Ancak bu gruptaki gerçek malignansi sıklığı, nodüllerin tamamı histopatolojik olarak değerlendirilmediği için tam olarak bilinmemektedir. Sadece sitolojik takibi içeren çalışmalarda malignansi oranı düşük iken geniş serili bir çalışmada oran %27.5 olarak bildirilmiştir (135). Operasyon için hastaların seçildiği durumlarda ise bu oran %6-48 arasında değişmektedir (20,136). Bir çalışmada sitolojisi belirsiz olarak saptanan nodüllerdeki malignansi oranı %25 bulunmuş (137) ve en sık görülen tiroid kanseri türü PTK- folliküler varyant olarak bildirilmiştir (2). Bir başka çalışmada ise belirsiz sitolojideki hastalarda malignite oranı %21.8 bulunmuş, en sık görülen histolojik alt grup ise klasik tip PTK olarak bildirilmiştir (2). Başka bir çalışmada ÖBA/ÖBFL grubunda malignansi oranı son literatür verilerine benzer şekilde %20 bulunmuştur (14).(Tablo 5.1) En sık görülen tümör alt tipinin PTK ve PTK- folliküler varyant olduğu bildirilmiştir (14).

ÖBFL vakalarındaki malignansinin gerçek insidansı cerrahiye giden hasta sayısının az olması nedeni ile tahminidir ve çalışmalarda bu oran %0-35 aralığında bildirilmiştir (13,134). Nayar ve ark.'nın yaptığı çalışmada ÖBFL'li hastalardaki malignansi oranı %6 (76), Yassa ve ark.'nın çalışmasında %24 (24), Yang ve ark.'nın çalışmasında ise %19 (15) olarak bildirilmiştir.

Tablo 5.1. Literatürde ÖBA/ÖBFL saptanan hastalardaki malignansi oranları

Çalışma	Malignansi Oranı
Theoris ve ark, Thyroid, 2009 (138)	%48
Layfield ve ark, Cytopathology, 2009 (139)	%28
Deandrea ve ark, Thyroid, 2010 (140)	%5
Rabaglia ve ark, Surgery, 2010 (141)	%13
Faquin ve Baloch, Diagnostic Cytopathology, 2010 (142)	%18-22
Broome ve ark, Surgery, 2011 (14)	%20

ÖBA grubunda malignansi oranı operasyon için seçilmiş olan hastalarda %25 olarak bildirilmiştir. Bir çalışmada ise ÖBA'daki malignansi oranı %45.7 bulunmuştur (135). Bununla birlikte opere olmayan hastalar da göz önünde tutulduğunda gerçek insidansın %5-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir (13). Sitolojide ÖBA saptanan nodüllerde en sık rastlanan tümör alt tipi PTK'dır (13).

Bizim çalışmamızda ÖBA/ÖBFL grubunda bulunan %22.8'lik malignansi oranı literatürdeki bazı çalışmalarla (2,14,137,142) benzer bulunmakla birlikte BS'de bildirilen oranlara göre yüksektir. ÖBFL grubunda saptadığımız %19.8'lik malignansi oranı ise Nayar ve ark.'nın çalışmasına göre yüksek (76), Yassa ve ark.'nın çalışmasına göre düşük (24), Yang ve arkadaşlarının çalışması ile (15) benzer bulunmuştur. Çalışmamızda malignite oranlarının BS'ne göre beklenenden yüksek olmasının nedeni cerrahi için seçilmiş bir hasta grubunun alınması olabilir. Bu yüksekliğe katkıda bulunan bir faktör ÖBA/ÖBFL'nin içeriğindeki heterojenite olabilir. Ayrıca literatürdeki çalışmalardan bazılarında ilk sitolojik değerlendirmede BS'den önceki tanısal kategori kullanılmış daha sonra bu raporlar BS'e uyarlanmıştır (135). Bir diğer faktör sitoloji preparatlarının hazırlanmasında kullanılan tekniğin farklılığı olabilir (135). Ayrıca ÖBA ve ÖBFL'nin farklı paternlerinin farklı malignansi riski taşıyabileceği de bildirilmiştir (20). Tüm bu faktörler birlikte değerlendirildiğinde BS'de yer alan bu kategori ile ilgili tanımlamada patologlar tarafından da fikir birliğine ulaşılamadığı sonucu ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda TİİAB sayısına göre histopatoloji sonucu benign ve malign çıkan nodül oranları karşılaştırıldığında bir kez TİİAB yapılanlar ile birden fazla sayıda TİİAB yapılanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yapılan bir çalışmada da bir kez ÖBA tanısı alan ve opere edilen hastalardaki malignansi oranı iki kez ard arda yapılan TİİAB ile ÖBA tanısı alanlarla benzer bulunmuştur (135). Bir başka çalışmada ÖBA ve ÖBFL'de toplam malignansi oranı %19 iken biyopsi tekrarı yapılanlarda oran %27 olarak belirlenmiş, biyopsi tekrarı yapılmayanlarda ise bu oran %15

bulunmuştur (142). Nayar ve ark. nın yaptığı çalışmada ilk biyopsilerinde belirsiz tanısı alan hastaların biyopsi tekrarında malignensi oranı %12 bulunmuştur (142). Bu durum otörler tarafından lezyonun örneklenmesinde hataya veya lezyonun yapısal özelliklerine bağlanmıştır (142).

Çalışmamızda patoloji sonucu malign çıkan hastaların ortalama yaşları tüm hasta grubunda ve ÖBA grubunda patoloji sonucu benign çıkanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. ÖBFL grubunda ise anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca ÖBA, ÖBFL ve her iki grup bir arada değerlendirildiğinde patoloji sonuçları ile cinsiyet, tiroid fonksiyonları, Tg düzeyi ve nodüllerin sintigrafik özellikleri açısından anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Daha önce yapılan bir çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde benign ve malign patoloji sonuçları açısından cinsiyet ve tiroid fonksiyonları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (13). Bununla birlikte yaşın değerlendirmeye alındığı çalışmalarda fikir birliği bulunmamaktadır. ÖBFL'li hastaların değerlendirildiği birkaç çalışmada cinsiyet ve yaş ile malignansi arasında ilişki bulunmamıştır (17,25,134). Bir başka çalışmada malignansi oranı, 40 yaşın altında olan hastalarda bizim çalışmamızla benzer şekilde daha yüksek bulunmuştur (143). Bu sonucun tersine, birkaç çalışmada malignansinin yaşla birlikte anlamlı artış gösterdiği bildirilmiştir (7,144). Çalışmada cinsiyet ve yaş ile malignansi arasında ilişki bulunmamıştır

Çalışmamızda Anti-Tg antikor pozitifliği ÖBA/ÖBFL grubunda nihai patolojisi benign çıkan grupta malign çıkan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu bulgumuz Kim ve ark.nın saptadığı Anti-Tg antikor pozitifliğinin otoimmün tiroidit varlığından bağımsız olarak tiroid malignansisi için bağımsız bir belirleyici olduğu bulgusu ile çatışmaktadır (13). Ayrıca Bonzanini ve ark. nın yaptığı çalışmada da Anti-Tg antikor belirsiz sitolojide nodülü saptanan ve nihai patolojisi malign olan hastalarda yüksek sıklıkla pozitif bulunmuştur (13).

Kronik tiroidit ile PTK birlikteliği değişik çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmiştir (13,22). Bununla birlikte bu durum ortak bir etyolojiyi mi paylaşmaktadır veya tiroidit konağın immün cevabını mı yansıtmaktadır, bu

durum net değildir (13). Bir çalışmada belirsiz kategorisindeki 48 PTK'lı vakanın 18'nin (%56.2) kronik tiroidit zemininde geliştiği bulunmuştur (22). Bizim çalışmamızda ise 29 PTK'lı hastanın 10 tanesinde (%34.4) histopatolojik olarak da doğrulanan kronik tiroidit varlığı mevcuttu. Patolojide PTK saptanan ve saptanmayan hastalar kronik tiroidit varlığı açısından karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Nodül çapı malignansinin bir başka muhtemel belirleyicisidir (143). Bununla birlikte, bizim çalışmamızda da nodül çapının daha önceki çalışmalara benzer şekilde malignansi üzerine anlamlı etkisi olmadığı saptandı (13,134,137,143,145,146).

Malign tiroid nodülünün ultrasonografik özellikleri çeşitli çalışmalarda hipoekojenite, mikrokalsifikasyon varlığı, kenar düzensizliği, halo yokluğu, solid yapı ve nodülüçi artmış kan akımı olarak bildirilmiştir (1). Çalışmamızda ÖBA/ÖBFL grubunda ultrasonografik özelliklerden hipoekojenite ve cidar kanlanması patolojisi malign olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Sadece ÖBA grubu incelendiğinde; hipoekojenite, nodülün cidar kanlanması ve solid özellik malign patolojilerde anlamlı olarak daha fazla idi. Ayrıca ÖBA ve ÖBFL grupları karşılaştırıldığında, ÖBFL grubunda izoekoik nodül oranı ÖBA grubuna göre daha fazla bulundu. Kalsifikasyon varlığı da ÖBFL grubunda ÖBA grubuna göre malign nodüllerde anlamlı olarak daha fazla idi. Literatür gözden geçirildiğinde, 142 belirsiz sitolojisi olan nodülün alındığı bir çalışmada malignite oranı %21.8 saptanmış ve tek başına konvansiyonel USG özelliklerinin malignansinin belirleyicisi olmadığı bildirilmiştir (2). Bu çalışmada tiroid karsinom tanısı alanların %23.3'de halo yokluğu, %22.1'de hipoekojenite ve %20'de mikrokalsifikasyon varlığı belirleyici özellikler olarak saptanmıştır (2). Belirsiz sitolojisi olan nodüllerin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise benign ve malign patolojiler arasında sonografik özellik açısından farklılık bildirilmemiştir (13).

Çalışmamızda benign-malign grupları ayırt etmede belirleyici olan faktörler değerlendirildiğinde tüm ÖBA/ÖBFL grubunda malignite yönünden

en belirleyici olan ultrasonografik özelliğın hipoekojenite ve cidar kanlanması olduğu, ÖBA grubunda sadece hipoekojenite, ÖBFL grubunda ise sadece cidar kanlanması olduğu söylenebilir. Bu bulgular ultrasonografik özelliklerin tek başına maligniteyi öngörmeye yetersiz kalabildiği, tüm tanısal ve klinik özelliklerin bir arada değerlendirilmesi gerektiği sonucunu desteklemektedir.

Çalışmamızı sınırlayan faktörler; çalışmanın retrospektif olması ve sadece operasyona giren hastaların incelenmesidir.

ÖBA/ÖBFL tanısı olan vakalardaki düşük malignansi riski nedeni ile, pür onkositik vakalar hariç, biyopsi tekrarı önerilmektedir (20). Bu yaklaşımın bu lezyonların tedavisinde güvenli ve ucuz olduğu düşünölmektedir (20). Ayrıca klinik ve radyolojik korelasyon da önemlidir (20). Ancak çalışmamızda biyopsi tekrarı yapılan nodüller ile yapılmayan nodüller arasında malignite sıklığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmaması ve çalışmanın bütünü göz önüne alındığında beklenenden daha yüksek malignite oranımız nedeni ile biyopsi tekrarı yerine cerrahi karar daha erken alınabilir görüşündeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tiroid nodülü olan hastaların başlangıç değerlendirmesinde TİİAB basit, ucuz, güvenli ve büyük oranda kabul gören bir metoddur. TİİAB'de en çelişkili noktalardan biri sitolojisi belirsiz veya şüpheli olan hastalar için tedavi seçeneğinin belirlenmesidir.

Tiroid sitopatoloji raporlamasındaki BS'i diğer tanısal kategorilere uymayan sınırdaki vakalar için ÖBA/ÖBFL kategorisini geliştirmiştir. Bu kategori non-neoplastik tanımı için beklenenden daha fazla belirsiz sitolojik bulgu içeren ve folliküler neoplazi veya malignansi şüphesi içinde hücresel ve yapısal atipinin yeterli olmadığı vakaları kapsamaktadır. Bu nedenle esas hedefi tiroid nodüllerine doğru yaklaşımı belirlemek olan klinisyenler için belirsiz sitoloji gri bir zon oluşturmaktadır. Bu kategorideki malignansi oranının %5-15 olduğu tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, bu lezyonların gerçek malignansi insidansı tam olarak bilinmemektedir. Çünkü tüm nodüller histolojik olarak kontrol edilememektedir. Bu konuda literatürde de heterojen veriler mevcuttur. BS'inde ise düşük malignansi riski nedeni ile bu nodüllere biyopsi tekrarı önerilmektedir.

Çalışmamızda, ÖBA grubu, ÖBFL grubu ve tüm grupta bulduğumuz malignansi oranları sırasıyla; %24.3, %19.8 ve %22.8 olup beklenenden yüksektir. Malign bulunan nodüllerin ultrasonografik özelliklerine bakıldığında hipoekojenite ve cidar kanlanması malignite lehine bulgular olarak izlenmektedir. Sitolojik olarak ÖBA ve ÖBFL olarak tanımlanan nodüllerde belirlediğimiz yüksek malignansi oranı nedeni ile bu hastalarda biyopsi tekrarı ve klinik takip yerine cerrahi karar daha erken alınabilir görüşündeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Cakir B, Aydin C, Korukluođlu B, Ozdemir D, Sisman IC, Tüzün D, Oguz A, Güler G, Güney G, Kuşdemir A, Sanisoglu SY, Ersoy R. Diagnostic value of elastosonographically determined strain index in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Endocrine* 2011;39(1):89-98.
2. Rago T, Scutari M, Santini F, Loiacono V, Piaggi P, Di Coscio G, Basolo F, Berti P, Pinchera A, Vitti P. Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(12):5274-80.
3. Rago T, Vitti P. Potential value of elastosonography in the diagnosis of malignancy in thyroid nodules. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53(5):455-64.
4. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW et al. Management of thyroid nodules detected at US: society of radiologist in ultrasonud consensus conferences statement. *Radiology* 2005;237:794-800.
5. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, Kim DW, Kim EK et al. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyro,d nodules: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 2011;12(1):1-14.
6. McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, Ohori NP, Carty SE, Yim JH. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery* Dec 2007;142(6):837–844. discussion 844 e831–833.
7. Carrillo JF, Frias-Mendivil M, Ochoa-Carrillo FJ, Ibarra M. Accuracy of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid combined with an evaluation of clinical and radiologic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122(6):917–921.

8. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, Yip L, Seethala RR, Tublin ME, Stang MT, Coyne C, Johnson JT, Stewart AF, Nikiforova MN. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(11):3390-7.
9. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
10. Jo VY, Stelow EB, Dustin SM, Hanley KZ. Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2010;134(3):450-6.
11. Lew JI, Snyder RA, Sanchez YM, Solorzano CC. Fine needle aspiration of the thyroid: correlation with final histopathology in a surgical series of 797 patients. *J Am Coll Surg* 2011;213(1):188-94.
12. Na DG, Kim JH, Sung JY, Baek JH, Jung KC, Lee H, Yoo H. Core-needle biopsy is more useful than repeat fine-needle aspiration in thyroid nodules read as nondiagnostic or atypia of undetermined significance by the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2012;22(5):468-75.
13. Bonzanini M, Amadori P, Morelli L, Fasanella S, Pertile R, Mattiuzzi A, Marini G, Niccolini M, Tirone G, Rigamonti M, Dalla Palma P. Subclassification of the "grey zone" of thyroid cytology; a retrospective descriptive study with clinical, cytological, and histological correlation. *J Thyroid Res* 2011;2011:251680.
14. Broome JT, Solorzano CC. The impact of atypia/follicular lesion of undetermined significance on the rate of malignancy in thyroid fine-needle aspiration: evaluation of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Surgery* 2011;150(6):1234-41.

15. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 2007;111(5):306-15.
16. Tee YY, Lowe AJ, Brand CA, Judson RT. Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review. *Ann Surg* Nov 2007;246(5):714–720.
17. Bhatki AM, Brewer B, Robinson-Smith T, Nikiforov Y, Steward DL. Adequacy of surgeonperformed ultrasound-guided thyroid fine-needle aspiration biopsy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139(1):27–31.
18. Greenblatt DY, Woltman T, Harter J, Starling J, Mack E, Chen H. Fine-needle aspiration optimizes surgical management in patients with thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13(6):859–863.
19. Williams textbook of endocrinology, 12th edition, Saunders Company 2011, p. 327-329, 440-461.
20. Bongiovanni M, Krane JF, Cibas ES, Faquin WC. The atypical thyroid fine-needle aspiration: past, present, and future. *Cancer Cytopathol* 2012;120(2):73-86.
21. Seningen JL, Nassar A, Henry MR. Correlation of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology with corresponding histology at Mayo Clinic, 2001-2007: an institutional experience of 1,945 cases. *Diagn Cytopathol* 2012;40 Suppl 1:E27-32.
22. Song JY, Chu YC, Kim L, Park IS, Han JY, Kim JM. Reclassifying formerly indeterminate thyroid FNAs using the Bethesda system reduces the number of inconclusive cases. *Acta Cytol* 2012;56(2):122-9.
23. Shi Y, Ding X, Klein M, Sugrue C, Matano S, Edelman M, Wasserman P. Thyroid fine-needle aspiration with atypia of undetermined significance: a necessary or optional category? *Cancer* 2009;117(5):298-304.
24. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, Moore FD Jr, Kim BW, Nosé V, Marqusee E, Larsen PR, Alexander EK. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer* 2007;111(6):508-16.

25. Deandrea M, Ragazzoni F, Motta M, Torchio B, Mormile A, Garino F, Magliona G, Gamarra E, Ramunni MJ, Garberoglio R, Limone PP. Diagnostic value of a cytomorphological subclassification of follicular patterned thyroid lesions: a study of 927 consecutive cases with histological correlation. *Thyroid* 2010;20(10):1077-83.
26. Özata M. Nodüler Guatr. İn: *Tiroid Hastalıklarına Güncel Yaklaşım*. Epsilon Yayıncılık Hizmetleri, İstanbul, 2005; 97-130.
27. Kabalak T. Nodüler guatr ve ötiroid nodüler guatr. *Thyroid el kitabı*, Güven yayıncılık hizmetleri, İzmir, 2009;207-259.
28. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, Vitti P; AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2010;16(3):468-75.
29. De Groot endocrinology, 6th edition, Saunders Company 2010. p: 1342,1343
30. Van den Bruel A, Maes A, De Potter T, Mortelmans L, Drijkoningen M, Van Damme B, Delaere P, Bouillon R. Clinical relevance of thyroid fluorodeoxyglucose-whole body positron emission tomography incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1517-20.
31. Kim JM, Ryu JS, Kim TY, Kim WB, Kwon GY, Gong G, Moon DH, Kim SC, Hong SJ, Shong YK. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not predict malignancy in thyroid nodules cytologically diagnosed as follicular neoplasm. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(5):1630-4.
32. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer *Thyroid* 2009;19(11):1167–1214.

33. Ross DS. Evaluation of the thyroid nodule. *J Nucl Med.* 1991;32(11):2181-92.
34. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226-231.
35. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):1941-6.
36. Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, Yoo HS. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(3):687-91.
37. Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(6):2173-80.
38. d'Herbomez M, Caron P, Bauters C, Do Cao C, Schlienger JL, Sapin R, Baldet L, Carnaille B, Wémeau JL; French Group GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines). Reference range of serum calcitonin levels in humans: influence of calcitonin assays, sex, age, and cigarette smoking. *Eur J Endocrinol* 2007;157(6):749-55.
39. Kotzmann H, Schmidt A, Scheuba C, Kaserer K, Watschinger B, Söregi G, Niederle B, Vierhapper H. Basal calcitonin levels and the response to pentagastrin stimulation in patients after kidney transplantation or on chronic hemodialysis as indicators of medullary carcinoma. *Thyroid* 1999;9(9):943-7.
40. Erdoğan MF, Güllü S, Başkal N, Uysal AR, Kamel N, Erdoğan G. Omeprazole: calcitonin stimulation test for the diagnosis follow-up and family screening in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(3):897-9.

41. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, Crocetti U, Attard M, Maranghi M, Torlontano M, Filetti S. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):450-5.
42. Karges W, Dralle H, Raue F, Mann K, Reiners C, Grussendorf M, Hüfner M, Niederle B, Brabant G; German Society for Endocrinology (DGE) - Thyroid Section. Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence-based consensus recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112(1):52-8.
43. Baskin HJ. Ultrasound of thyroid nodules. In: Baskin HJ, ed. *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA Biopsy*. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 2000:71-86
44. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001;11(12):2411-24.
45. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bülow I, Ovesen L, Jørgensen T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid* 2002; 12(10):879-88.
46. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Ultrasound Q* 2006;22(4):231-8.
47. Ueno E, Ito A. Diagnosis of breast cancer by elasticity imaging. *Eizo Joho Medical* 2004;36:2-6.
48. Wu HH, Clouse J, Ren R. Fine-needle aspiration cytology of Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *Diagn Cytopathol* 2008;36(3):149-54.
49. Vorländer C, Wolff J, Saalabian S, Lienenlücke RH, Wahl RA. Real-time ultrasound elastography--a noninvasive diagnostic procedure for evaluating dominant thyroid nodules. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395(7):865-71.

50. Erdogan MF, GURSOY A, Erdogan G. Natural course of benign thyroid nodules in a moderately iodine-deficient area. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:767-771.
51. Park M, Shin JH, Han BK, Ko EY, Hwang HS, Kang SS, Kim JH, Oh YL. Sonography of thyroid nodules with peripheral calcifications. *J Clin Ultrasound* 2009;37(6):324-8.
52. Seo HS, Lee DH, Park SH. ET AL. Thyroid follicular neoplasms: can sonography distinguish between adenomas and carcinomas? *J Clin Ultrasound* 2009;37:493-500.
53. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, Kim J, Kim HS, Byun JS, Lee DH; Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro- and Head and Neck Radiology. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study. *Radiology* 2008;247(3):762-70.
54. Ito Y, Amino N, Yokozawa T, Ota H, Ohshita M, Murata N, Morita S, Kobayashi K, Miyauchi A. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules in 900 patients: comparison among ultrasonographic, cytological, and histological findings. *Thyroid* 2007;17(12):1269-76.
55. Solbiati L, Volterrani L, Rizzatto G, Bazzocchi M, Busilacci P, Candiani F, Ferrari F, Giuseppetti G, Maresca G, Mirk P, et al. The thyroid gland with low uptake lesions: evaluation by ultrasound. *Radiology* 1985;155(1):187-91.
56. Cochand-Priollet B, Guillausseau PJ, Chagnon S, Hoang C, Guillausseau-Scholer C, Chanson P, Dahan H, Warnet A, Tran Ba Huy PT, Valleur P. The diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy under ultrasonography in nonfunctional thyroid nodules: prospective study comparing cytologic and histologic findings. *Am J Med* 1994;97(2):152-7.
57. Sipos JA. Advances in ultrasound for the diagnosis and management of thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1363-1372.

58. Kwak MS, Baek JH, Kim YS, Jeong HJ. Patterns and significance of peripheral calcifications of thyroid tumors seen on ultrasound. *J Korean Radiol Soc* 2005;53:401-405.
59. Yoon DY, Lee JW, Chang SK, Choi CS, Yun EJ, Seo YL, Kim KH, Hwang HS. Peripheral calcification in thyroid nodules: ultrasonographic features and prediction of malignancy. *J Ultrasound Med* 2007;26(10):1349-55.
60. Kim BM, Kim MJ, Kim EK, Kwak JY, Hong SW, Son EJ, Kim KH. Sonographic differentiation of thyroid nodules with eggshell calcifications. *J Ultrasound Med* 2008;27(10):1425-30.
61. Lu Z, Mu Y, Zhu H, Luo Y, Kong Q, Dou J, Lu J. Clinical value of using ultrasound to assess calcification patterns in thyroid nodules. *World J Surg* 2011;35(1):122-7.
62. Cappelli C, Pirola I, Cumetti D, Micheletti L, Tironi A, Gandossi E, Martino E, Cherubini L, Agosti B, Castellano M, Mattanza C, Rosei EA. Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(6):689-93.
63. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4295-301.
64. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Larsen PR, Marqusee E. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2003;138(4):315-8.
65. Brunese L, Romeo A, Iorio S, Napolitano G, Fucili S, Zeppa P, Vallone G, Lombardi G, Bellastella A, Biondi B, Sodano A. Thyroid B-flow twinkling sign: a new feature of papillary cancer. *Eur J Endocrinol* 2008;159(4):447-51.
66. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, Orcutt J, Moore FD Jr, Larsen PR, Marqusee E, Alexander EK. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and

multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3411-7.

67. Fish SA, Langer JE, Mandel SJ. Sonographic imaging of thyroid nodules and cervical lymph nodes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37(2):401-17.
68. Schlumberger M, Lacroix L, Russo D, Filetti S, Bidart JM. Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(3):260-9.
69. Meller J, Becker W: The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(suppl 2):S425-S438.
70. La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, Sicurella C, Ippolito O, Russo G, Vigneri R. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. *Cancer* 1991;67(8):2137-41.
71. Lewis CM, Chang KP, Pitman M, Faquin WC, Randolph GW. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: variability in reporting. *Thyroid* 2009;19:717-723.
72. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, Layfield LJ, Ljung BM, Pitman MB, Abati A. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 2008;5:6.
73. Ali SZ, Cibas ES eds. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes*. New York:Springer;2009.
74. 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. *Mod Pathol* 1996;9(6):710-5.

75. Kini SR. Specimen adequacy and assessment, reporting system. In: *Thyroid Cytopathology: An Atlas and Text*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2008:17-26.
76. Nayar R, Ivanovic M. The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer* 2009;117(3):195-202.
77. Faquin WC. Diagnosis and reporting of follicular-patterned thyroid lesions by fine needle aspiration. *Head Neck Pathol* 2009;3(1):82-5.
78. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351(17):1764–1771.
79. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36(3):707-35.
80. Verde G, Papini E, Pacella CM, Gallotti C, Delpiano S, Strada S, Fabbrini R, Bizzarri G, Rinaldi R, Panunzi C, et al. Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41(6):719-24.
81. Guglielmi R, Pacella CM, Bianchini A, Bizzarri G, Rinaldi R, Graziano FM, Petrucci L, Toscano V, Palma E, Poggi M, Papini E. Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions: role and efficacy. *Thyroid* 2004;14(2):125-31.
82. Kim YS, Rhim H, Tae K, Park DW, Kim ST. Radiofrequency ablation of benign cold thyroid nodules: initial clinical experience. *Thyroid* 2006;16(4):361-7.
83. Spiezia S, Garberoglio R, Milone F, Ramundo V, Caiazzo C, Assanti AP, Deandrea M, Limone PP, Macchia PE, Lombardi G, Colao A, Faggiano A. Thyroid nodules and related symptoms are stably controlled two years after radiofrequency thermal ablation. *Thyroid* 2009;19(3):219-25.
84. Pacella CM, Bizzarri G, Guglielmi R, Anelli V, Bianchini A, Crescenzi A, Pacella S, Papini E. Thyroid tissue: US-guided percutaneous interstitial laser ablation-a feasibility study. *Radiology* 2000;217(3):673-7.

85. Døssing H, Bennedbaek FN, Hegedüs L. Effect of ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation on benign solitary solid cold thyroid nodules: one versus three treatments. *Thyroid* 2006;16(8):763-8.
86. Døssing H, Bennedbaek FN, Hegedüs L. Effect of ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation on benign solitary solid cold thyroid nodules – a randomised study. *Eur J Endocrinol* 2005;152(3):341-5.
87. Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, Graziano F, Bianchini A, Brufani C, Pacella S, Valle D, Pacella CM. Treatment of benign cold thyroid nodules: a randomized clinical trial of percutaneous laser ablation versus levothyroxine therapy or follow-up. *Thyroid* 2007;17(3):229-35.
88. Meier DA, Brill DR, Becker DV, Clarke SE, Silberstein EB, Royal HD, Balon HR; Society of Nuclear Medicine. Procedure guideline for therapy of thyroid disease with (131)iodine. *J Nucl Med* 2002;43(6):856-61.
89. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003;24(1):102-32.
90. Nygaard B, Hegedüs L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50(2):197-202
91. Reiners C, Schneider P. Radioiodine therapy of thyroid autonomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29 Suppl 2:S471-8.
92. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Auvinen A, Oksala H, Salmi J. Increased cardiovascular and cancer mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2190-6.
93. Ron E, Doody MM, Becker DV, Brill AB, Curtis RE, Goldman MB, Harris BS 3rd, Hoffman DA, McConahey WM, Maxon HR, Preston-Martin S, Warshauer ME, Wong L, Boice JD Jr. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA* 1998;280(4):347-55.

94. Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, Grasso L, Pinchera A. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(3):331-5.
95. Nygaard B, Faber J, Veje A, Hegedüs L, Hansen JM. Transition of nodular toxic goiter to autoimmune hyperthyroidism triggered by 131I therapy. *Thyroid* 1999;9(5):477-81.
96. Vos XG, Smit N, Endert E, Brosschot JF, Tijssen JG, Wiersinga WM. Age and stress as determinants of the severity of hyperthyroidism caused by Graves' disease in newly diagnosed patients. *Eur J Endocrinol* 2009;160(2):193-9.
97. Weetman AP. Radioiodine treatment for benign thyroid diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(6):757-64.
98. Carney JA, Ryan J, Goellner JR: Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 1987;11:583-592.
99. Rosai J, Carganio ML, Delellis RA: Tumors of the Thyroid Gland. Washington, DC, Armed Force Institute of Pathology, 1992.
100. Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D, et al: Follicular Hürthle cell neoplasms of the thyroid gland: a study of 153 cases. *Cancer* 1991;68:1944-1953.
101. Grant CS, Barr D, Goellner JR, et al: Benign Hürthle cell tumors of the thyroid: a diagnosis to be trusted?. *World J Surg* 1988;12:488-494.
102. Nar A. Tiroid Neoplazmaları. In: İliçin İ, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds). İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, güncellenmiş 3.baskı, 2012:2010-19
103. Maitra A. The Endocrine System. In Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN, Robins Basic of Pathology. 8th ed. Saunders 2008.
104. DeLellis R, Williams ED. Tumors of the thyroid and parathyroid. Tumors, Pathology And Genetics of Endocrine Organs, WHO Blue Looks Lyon IARC Pres, 2004;49-135.

105. Mills S.E. Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4th ed. Volum 1, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 50-66.
106. Fagin JA. Challenging dogma in thyroid cancer molecular genetics: Role of RET/PTC and BRAF in tumor initiation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4264-4266.
107. Tiroid sitopatolojisi raporlamasında Bethesda sistemi; Tanımlar, Kriterler ve Açıklayıcı notlar. Ali SZ, Cibas ES (ed). Çeviri: Önder S. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2012.
108. Öz F, Tiroid Lezyonları Atlası, İstanbul Medikal Yayıncılık: 2005
109. Li Volsi VA, Albores-Saavedra J, Asa SL, Baloch, Sobrinho-Simoes MA. Papillary carcinomas. *Pathology and Genetics of Endocrine Organs WHO Blue Books. Lyon IARC Pres 2004; 57*
110. Lupoli G, Vitale G, Caraglia M, Fittipaldi MR, Abbruzzese A, Tagliaferri P, Bianco AR. Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. *Lancet* 1999;353(9153):637-9.
111. Maximo V, Sobrinho Simoes MA. Hurthle cell tumours of thyroid. A review with emphasis on mitochondrial abnormalities with clinical relevance. *Virchows Arch* 2000;437:107-115.
112. Nakamura N, Erickson LA, Jin L, Kajita S, Zhang H, Qian X, Rumilla K, Lloyd RV. Immunohistochemical separation of follicular variant of papillary thyroid carcinoma from follicular adenoma. *Endocr Pathol* 2006;17(3):213-23.
113. Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstralh EJ, Goellner JR, McConahey WM. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? *Surgery* 1988;04(6):954-62.
114. Hay ID. pillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19:545-576.
115. Sobrinho Simoes MA, Asa SL, Kroll TG et al. Follicular carcinoma. *Pathology and Genetics of Endocrine Organs WHO Blue Boks Lyon 2004 pp: 67-73*

116. Grebe SKG, Hay ID: Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;24:761-801.
117. Ciampi R, Knauf JA, Kerler R, Gandhi M, Zhu Z, Nikiforova MN, Rabes HM, Fagin JA, Nikiforov YE. Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. *J Clin Invest*. 2005;115(1):94-101.
118. De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, Schlumberger M. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(4):1137-43.
119. Sobriho Simoes M, Nesland JM, Holm RM, Sambade C, Johannesen JV. Hürthle cell lesions of thyroid: A combined study. *Ultrastruct Pathol* 1985; 8: 131-142.
120. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, Lloyd V, LiVolsi VA, Papotti M, Sobrinho-Simoes M, Bussolati G, Rosai J. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 2007;31(8):1256-64.
121. Saji M, Ringel MD. The PI3K-Akt-mTOR pathway in initiation and progression of thyroid tumors. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 321:20-28.
122. Fagin JA, Matsuo K, Karmakar A, et al: High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 1993; 91:179-184.
123. Gököz A. Tiroid bezi patolojisi. Kuzey GM, Özdamar ŞO, Zengeroğlu S, editörler. *Temel patoloji*. Güneş kitabevi, Ankara, 2007;757-770.
124. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA, Mullan BP, Wiseman GA, Kasperbauer JL, Reading CC, Hay ID, Lowe VJ. 18F-FDG PET in the management of patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2008;18(7):713-9.

125. Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N, Weinhäusel A, Vierhapper H, Haas OA, Niederle B. C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(6):722-8
126. Jamesan JL (ed). *Harrison endokrinoloji*. Çeviri editörü: Bereket A. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul. 2009
127. Costante G, Durante C, Francis Z, Schlumberger M, Filetti S. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5(1):35-44.
128. Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg* 1999;6:880-888.
129. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009;19(6):565-612.
130. Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, Barbier Y, Callet-Bauchu E, Felman P, Berger F, Ducottet X, Martin C, Salles G, Orgiazzi J, Coiffier B. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):105-11.
131. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994;84(5):1361-92.
132. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(4):235-42.

133. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Wells W, Hodgson DC, Sun A, Crump M, Patterson BJ. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4157-64.
134. Teixeira GV, Chikota H, Teixeira T, Manfro G, Pai SI, Tufano RP. Incidence of malignancy in thyroid nodules determined to be follicular lesions of undetermined significance on fine-needle aspiration. *World J Surg.* 2012 Jan;36(1):69-74.
135. VanderLaan PA, Marqusee E, Krane JF. Clinical Outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: should repeated fina be the preferred initial approach ? *Am J Clin Pathol.* 2011;135:770-775.
136. Singh RS, Wang HH. Eliminating the "Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance" category from the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2011;136(6):896-902.
137. Rago T, Di Coscio G, Basolo F, Scutari M, Elisci R, Berti P, Miccoli P, Romani R, Faviana P, Pinchera A, Vitti P. Combined clinical, thyroid ultrasound and cytological features help to predict thyroid malignancy in follicular and Hurthle cell thyroid lesions: results from a series of 505 consecutive patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66:13-20.
138. Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid.* 2009;19(11):1215-23.
139. Layfield LJ, Morton MJ, Cramer HM, et al. Implications of the proposed thyroid fine-needle aspiration category of 'follicular lesion of undetermined significance: a five year multi-institutional analysis. *Diagn Cytopathol* 2009;37:710-4.
140. Deandrea M, Ragozzoni F, Motta M, et al. Diagnostic Value of a cytomorphological subclassification of follicular patterned thyroid lesions: a study of 927 consecutive cases with histological correlation. *Tyroid* 2010;20:1077-83.

141. Rabaglia JL, Kabbani W, Wallace L, et al. Effect of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology on thyroidectomy rates and malignancy risk in cytologically indeterminate lesions. *Surgry* 2010;148:1267-72.
142. Faquin WC, Baloch ZW. Fine-needle aspiration of follicular patterned lesions of the thyroid: Diagnosis, management, and follow-up according to National Cancer Institute (NCI) recommendations. *Diagn Cytopathol.* 2010;38(10):731-9.
143. Ozluk Y, Pehlivan E, Gulluoglu MG, Poyanlı A, Salmaslioglu A, Colak N et al. The use of the Bethesda Terminology in thyroid fine-needle aspiration results in a lower rate of surgery for nonmalignant nodules: A report from a reference center in Turkey. *Int J Surg Pathol* 2011;19(6):761-771
144. Baloch ZW, Hendreen S, Gupta PK, LiVolsi VA, Mandel SJ, Weber R, Fraker D. Interinstitutional review of thyroid fine-needle aspirations: impact on clinical management of thyroid nodules. *Diagn Cytopathol.* 2001 Oct;25(4): 231-4.
145. Deveci MS, Deveci G, LiVolsi VA, Baloch ZW. Fine-needle aspiration of follicular lesions of the thyroid. Diagnosis and follow-up. *Cytojournal.* 2006;3:9.
146. Choi YJ, Yun JS, Kim DH. Clinical and ultrasound features of cytology diagnosed follicular neoplasm. *Endocrin J.* 2009;56:383-389

8. ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Malatya’da doğdum. İlk-ortaokul ve lise eğitimimi Malatya’da tamamladım. 1994 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne başladım ve 2000 yılında mezun oldum. 2001-2006 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları İç Hastalıkları asistanı olarak görev yaptım. 2006-2009 tarihleri arasında İç Hastalıkları Uzmanı olarak Bayburt Devlet Hastanesi’nde mecburi hizmetimi yaptım. Nisan 2009’da Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği’nde Endokrinoloji yan dal asistanı olarak göreve başladım ve halen görev yapmaktayım.