

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TİROİD TÜMÖRLERİNDE BENİGN, MALİGN AYIRIMINDA
İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ VE FROZEN SECTION'UN

DEĞERİ

T 48942

UZMANLIK TEZİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Dr. AYLAR POYRAZ

Ankara - 1996

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalıőmalarım sırasında değerli yardımlarını gördüğüm baőta tez danıőmanım Prof.Dr. Ömer Uluoğlu ile Doç.Dr. Ayőe Dursun'a, Prof. Dr. Leyla Memiő, Doç.Dr. Naci Edalı, Doç.Dr. Ömür Ataoğlu, Doç.Dr. Tülin Oygür ve Yrd.Doç.Dr. Gülen Akyol'a, tüm araőtırma görevlisi arkadaőlarıma, patoloji personeline teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No.
GİRİŞ.....	1 - 5
GENEL BİLGİLER.....	6 - 24
GEREÇ ve YÖNTEM.....	25 - 27
BULGULAR.....	28 - 37
TARTIŞMA.....	38 - 53
SONUÇ.....	54 - 55
ÖZET.....	56
KAYNAKLAR.....	57 - 73

GİRİŞ

Klinik olarak tiroid nodüllerinin görülme oranı yüksektir.^(1,41,43,77,91) Fakat kanser insidansı düşüktür.^(4,41) Tiroidin malign tümörleri en sık görülen endokrin tümör olmalarına karşın tüm kanserlerin % 1 ini oluştururlar, tiroid nodülü olan hastaların % 5 i kanserdir.^(49,93) Soğuk nodüllerde malign hastalık insidansı % 9-35 (ortalama 25) arasında değişir.⁽⁹³⁾ Tiroid nodülü oluşumunun altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılmamış olmasına karşın nodül kadınlarda, yaşlılarda, iyonize radyasyona maruz kalanlarda ve endemik iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayanlarda sıktır.⁽³²⁾ Meduller tiroid karsinomu hariç tüm tiroid hastalıkları kadınlarda iki kat fazladır.⁽⁹¹⁾

Öykü, fizik muayene, radyonükleid tarama, ultrasonografi gibi preoperatif yöntemler tiroid kanserlerinin önceden belirlenmesinde yetersizdirler.^(17,49,52,57) Tiroid nodüllerinin tanısında nükleer görüntüleme tekniklerinin doğruluk oranı düşüktür. Tiroid lezyonlarının preoperatif tanısında rutin sintigrafinin yeri yoktur.⁽¹⁰⁷⁾ İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) tiroid nodüllerinin tanısında bunlara oranla daha güvenli, ucuz, doğru bir tekniktir.^(11,32,37) Tükrük bezi ve servikal lenf nodundan ince iğne aspirasyonu ile elde edilen materyallerde tanısal doğruluk tiroid, deri ve subkutanöz materyallerden daha iyidir.⁽²⁵⁾ Tiroid ince iğne aspirasyonu tanısal değeri ile pratik bir metoddur ve tiroid

nodüllerinin incelenmesinde ilk tanı yöntemi olarak kullanılabilir.⁽⁵¹⁾ İİAB nin esas amacı benign lezyonların malign lezyonlardan ayrılması böylece gereksiz tiroid ameliyatlarının önlenmesi^(32,33,59,99) ve konservatif tıbbi tedavi ile güvenle tedavi edilebilecek hastaların ayrılmasıdır.⁽⁹⁹⁾ Tiroid nodüllerinin çıkarılması bütün vakalarda kesin tanı sağlamaktadır fakat tiroid cerrahisinde özellikle rekürren larengeal sinir ve paratiroid zedelenmesi gibi morbidite vardır. Superior ve rekürren larengeal sinir zedelenmesi % 0.3 oranında görülür.⁽⁹⁾ Hipoparatiroidi total tiroidektomi sonrası % 6.9 - 25 bilateral subtotal tiroidektomiye takiben ise % 1.6 - 9.1 oranında görülmekte olup, kalıcı hipokalsemi bilateral subtotal tiroidektomi sonrası % 0.2 - 1.9 oranındadır.⁽⁶⁶⁾ Bu nedenle cerrahi endikasyonu olan hastanın dikkatle seçilmesi gereklidir.⁽⁶⁵⁾ Birçok merkez ince iğne aspirasyonunun tiroide malign tümör bulma oranını artırdığı ve tiroidektomi sayısını azalttığını rapor etmişlerdir.^(32,33) Soliter nodül⁽³⁰⁾, Hashimoto tiroiditi zemininde kanser gelişebileceği için ve Graves hastalığı karsinomla birlikte olabileceği için (% 2 nin altında oranlar bildirilmiştir) diffüz guatr⁽⁵⁾ veya multinodüler guatrda İİAB uygulanması gereklidir.⁽²⁷⁾ İİAB tiroid nodüllerinin izlenmesinde de yaygın olarak kullanılan bir metoddur.⁽⁵⁶⁾ Pediatrik yaş gurubunda da İİAB yüzeysel ve derin kitlelerin tanısında, tiroide ucuz, güvenli ve hızlı tanısal metod olarak tanımlanmıştır.

Bu grupta en değerli olduğu alan lenfadenopatilerin (LAP) niteleğinin belirlenmesidir.⁽⁹⁴⁾

İİAB nin sınırlı olduğu başlıca iki durum söz konusudur. Bunlar tanısız olmayan şüpheli veya tanımlanamamış durumlardır.⁽³²⁾

Tiroid nodüllerinin sitolojik tanısının ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonu ile yapılması tanısız doğruluğu artırır.^(64,82,85)

İnce iğne aspirasyonunun tiroid nodüllerinde bir kez uygulanması yüksek doğruluk oranı ve oldukça düşük yalancı (-) oranı ile karakterli olmasına karşın İİAB nin yinelenmesi nodülün doğru tanı alma olasılığını daha da artırır.⁽²³⁾

İmaging analiz (kantitatif sitoloji) tiroid nodüllerinde İİAB ile birlikte kullanıldığında ayırıcı tanının daha doğru yapılmasını sağlar.⁽⁷⁶⁾

İİAB de benign olarak sınıflandırılan hastalar cerrahi gerektiren diğer faktörler olmadığı zaman gözleme alınır, palpasyonla izlenir ve genellikle endikasyon varsa biyopsinin yinelenmesi önerilir.^(31,73)

İnce iğne aspirasyonunun kuşkulu lezyon, benign ayırımında güvenilir olduğu konusunda fikir birliği vardır.⁽⁸⁵⁾ Kuşkulu sitolojik bulgular olan lezyonlarda malign lezyonun varlığını gösterecek bir klinik bulgu yoktur. Bu kategorideki tüm hastalara cerrahi tedavi yapılmalıdır.^(6,17,70) Sitoloji malignite

yönünden kuşkulu ise Frozen Section (FS) endikasyonu vardır. Sitolojik bulgular benign ise FS in rolü azdır.⁽⁷⁴⁾

FS intraoperatif karar verme ve tanıda 19. yüz yıl sonlarından beri kullanılan en önemli araçtır. Teknik olarak sınırlıdır ve yorumu parafin kesitlerin yorumlanmasına kıyasla çok zordur. Buna karşılık FS in patolojik yorumu operasyondaki cerrah tarafından çok fazla kabul görmektedir ve uygulanacak operasyonun durumunu sıklıkla etkilemektedir. Tiroid lezyonlarında FS in esas amacı benign lezyonun malign lezyondan ayırımıdır. Ackerman'ın FS in sadece bir amacı vardır o da tedaviye karar vermektir diye yazdığı 1959 dan beri intraoperatif patolojik konsültasyon istenmesindeki amaç çok az değişmiştir.⁽⁴³⁾

Hamburger ve ark. FS in tiroid tümörlerinin saptanmasında sınırlı fakat önemli olduğunu belirtmişlerdir. Tiroid cerrahisinde FS in olası endikasyonlarını şöyle sıralamışlardır 1- İğne biyopsi tanısı yapılamadığı durumlarda , 2- Servikal lenf nodu metastazı olasılığında, 3- Preoperatif olarak tanımlanamayan cerrahi sırasında tesbit edilen nodüllerin tanısında⁽³⁹⁾ 4- Ve tümörün rezeksiyon sınırlarının belirlenmesinde.⁽⁴³⁾

Çalışmamızda histopatolojik tanı ile karşılaştırarak preoperatif (İİAB) ve intraoperatif (FS) yöntemlerle tiroid lezyonlarında doğru tanının yapılabilirliğini ve bu yöntemlerin duyarlılığını araştırdık.



GENEL BİLGİLER

EMBRYOLOJİ, ANATOMİ ve HİSTOLOJİSİ :

Tiroid bezi embriyonik gelişimde ilk ortaya çıkan endokrin bezdir. Fertilizasyondan yaklaşık 24 gün sonra gelişmeye başlar, primitif farengal tabandaki endodermin kalınlaşmasından köken alır. Sağ ve sol loblar 2. ve 3. trakeal halkanın önünde yer alan isthmus ile birbirine bağlıdır. Tiroglossal duktusun inferior bölümünün devamı olan piramidal lob % 40 oranında izlenir.

⁽⁶³⁾ Mikroskopik olarak 14. haftaya kadar folliküler hücrelerle döşeli gland lümeninde tiroglobülin (+) kolloid içeren folliküler yapılar izlenir.⁽⁸⁰⁾

Tiroidin ortalama ağırlığı 10-60 gr arasında değişir, ince bir kapsülle kaplanmıştır.⁽⁶³⁾ Histolojik olarak tiroid bezi büyüklüğü ortalama 200 mikro metre arasında değişen folliküllerden oluşmuştur.^(63,80) Damarlanmanın fazla olması, küçük damarların ve kapillerlerin folliküllerle yakın ilişkisine karşın normal tiroide ne kan damarları ne de interfolliküler stroma belirgin değildir.

⁽⁶³⁾ Belirgin sinüzoidal stromanın görülmesi neoplazi olasılığını düşündürmelidir.⁽⁵⁵⁾ Follikül hücrelerinin sitoplazmaları soluk asidofilik veya amfofilik boyanır. Follikülleri tek sıra folliküler hücreler döşer, hücreler aktivite derecesine göre basık veya küboidaldir.⁽⁸⁰⁾ Folliküller bazal membranla çevrilidir. Aktif olmayan hücrelerde nukleus santraldedir, yuvarlaktır,

nukleolus belirgin değildir. Kolloidin dansitesi üniformdur ve hafif asidofiliktir. Elektron mikroskopik olarak mitokondriler sitoplazmada dağılmıştır. Endoplazmik retikulum belirgindir, büyük ölçüde dağınıktır ve esas olarak düz tiptedir.⁽⁶³⁾ Folliküler hücrelerin esas ultrastrüktürel özellikleri; tiroglobülin içeren sekretuar granüller ve luminal yüzdeki belirgin mikrovilluslardır.⁽⁸⁰⁾ Aktivite artınca nukleus genişler tabana yakın lokalize olur. Endoplazmik retikulum ve ribozomlar artar, golgi aparatı hipertrofiye olur. Mikrovilluslar hem sayıca hemde uzunluk olarak belirginleşir. Yaşlı bireylerde folliküller daha az aktiftir ve bazılarında stromal bağ dokusunda hafif artış izlenir.⁽⁶³⁾ Follikül hücresinin aktivitesi artınca sitoplazma miktarı da artar. Geniş asidofilik granüler sitoplazmalı folliküler hücreler Hurthle hücreleri, Askanazy hücreleri, oksifilik hücreler veya onkosit olarak adlandırılır. Ultrastrüktürel olarak granüler görünüm mitokondri birikimine bağlıdır. Tiroidin diğer major epiteliyal komponenti nöral krestten gelişen C hücreleri veya parafolliküler hücreler olarak bilinen nöroendokrin hücrelerdir. C hücrelerinin sayısı yaşa göre değişir, yenidoğanda ve yaşlılarda erişkinlerden fazladır. Ultrastrüktürel olarak C hücreleri çok sayıda nörosekretuar tipte granül içerirler. Grimelius boyası ile arjirofiliktirler, Toluidin mavisi ile metakromazi gösterirler. Kalsitonin, Nöron Spesifik Enolaz (NSE), kromogranin A ve B, sinaptofizin ve

karsinoembriyonik antijen (CEA) ile immünreaktivite gösterirler . Tiroglobülin, triiodotironin (T_3) ve tiroksin (T_4) e karşı immünhistokimyasal boyanma hem kolloidde hem de folliküler hücre sitoplazmalarında izlenir. Tiroglobülin en kullanışlı marker dır. Follikül hücreleri low moleküler keratin, Epitelial membran antijen (EMA) ve vimentin ile de (+) boyanır. Bazal membran laminin ve tip 4 kollajen ile boyanır.⁽⁸⁰⁾

TİROİDİN FİZYOLOJİSİ

Tiroid T_3 ve T_4 hormon sentezi yapar. T_3 ve T_4 kana salındıktan sonra alfa globuline bağlanır. Metabolik durum bağlanmamış olan fraksiyon tarafından düzenlenir. Serbest T_3 serbest T_4 den daha etkilidir. Nukleustaki spesifik reseptörüne bağlanarak hücre büyümesi ve her türlü fonksiyonel aktiviteyi uyarıcı etki gösterirler. Pubertede, gebelik ve herhangi bir fizyolojik streste bezin büyüklüğü artar ve daha aktif hale gelir. Tiroid bezinin fonksiyonu (Guatrojenler olarak bilinen) bir takım kimyasal ajanlar tarafından inhibe edilir. Bu ajanlar T_3 ve T_4 sentezini suprese ettikleri için TSH düzeyini artırır ve sonuçta glandda guatr olarak bilinen hiperplazik gelişime neden olur.⁽¹⁹⁾ T_4 ve T_3 tirozin aminoasidinin iodine formudur. Diyetle iyot alınmazsa 3 ay boyunca yetecek hormon rezervi vardır. İncebarsaktan absorbe edilen günlük iyot miktarı 150 mgr dır. TSH stimulasyonunun miktarına bağlı olarak absorbe

edilen iyotun bir kısmı tiroid epiteli tarafından kan akımından alınır geri kalanı böbrekten atılır. Follikül epiteli içinde iyot peroksidaz H_2O_2 sistemi tarafından hızla okside edilir ve tiroglobüline monoiodotirozin (MIT), diiodotironin (DİT) olarak bağlanır. 2 DİT birleşerek T_4 ü, bir MIT bir DİT birleşerek T_3 ü oluşturur. İyodinasyon sonrası tiroglobulin epitelden follikül lümenindeki kolloide boşalır. T_3 ve T_4 ün kana sekresyonu TSH tarafından da kontrol edilir. TSH depolanmış kolloidin folliküler epitele endositozunu sağlar. Kolloid damlacıkları epitel hücresinde primer lizozomla birleşir, lizozomun proteolitik enzimi tiroglobulini sindirir serbest kalan T_4 ve T_3 hücreden perifolliküler kapillerler ve lenfatiklere geçer. Serbest T_3 ve T_4 yağda çözünür, hücre membranını difüzyonla geçerek hücre içine girer. Hücre içinde spesifik reseptörüne bağlanır. Tiroid hormonları protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında değişikliğe yol açarlar. Özellikle sinir ve iskelet sisteminin gelişmesinde önemli etkileri vardır.⁽⁶⁰⁾

TİROİD TÜMÖRLERİ

Tiroid tümörlerini sınıflandırmak için bütün dünyada en çok kullanılan Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflandırmasıdır. Buna göre tümörler 6 grupta sınıflandırılmaktadır.

I. Epiteliyal tümörler

A. Benign : 1) Folliküler adenom

2) Diğerleri (papiller adenom, C hücreli adenom)

B. Malign : 1) Folliküler karsinom

2) Papiller karsinom

3) Squamoz hücreli karsinom

4) Undiferansiye (anoplastik) karsinom

5) Meduller karsinom

II. Nonepiteliyal

A. Benign

B. Malign : 1) Fibrosarkom

2) Diğerleri

III. Diğer tümörler : 1) Karsinosarkom

2) Malign hemangioendotelioma

3) Malign lenfoma

4) Teratom

IV. Sekonder tümörler

V. Klasifiye edilemeyenler

VI. Tümör benzeri lezyonlar

EPİTELİYAL TÜMÖRLER

BENİGN EPİTELİYAL TÜMÖRLER

Folliküler adenom

Folliküler hücre diferansiasyonu gösteren, benign, kapsüllü tümörlerdir.

Genellikle tektirler, makroskopik ve mikroskopik olarak ince bir kapsülle

çevrilidirler. Çevre dokudan yapısal ve sitolojik farklılık gösterirler. Normofolliküler; makrofolliküler, mikrofolliküler ve trabeküler/solid pattern olmak üzere 4 farklı pattern'i vardır. Hurthle hücreli adenom, atipik adenom ve hyalinize trabeküler adenom gibi farklı varyantları izlenir. Adenomlar papiller veya pseudopapiller yapılar gösterebilirler. Folliküler adenomun ayırıcı tanısı nodüler hiperplazinin dominant nodülü, minimal invaziv folliküler karsinom ve papiller karsinomun folliküler varyantı arasında yapılmalıdır.^(55,80)

Sitolojik olarak artmış sellularite, sinsityal guruplar, üst üste gelmiş kalabalık nukleus, hücrede büyüme, nukleus sitoplazma oranında artma ve kolloid izlenmemesi ile karakterlidir. Nukleol belirgin olabilir.⁽²⁾

MALİGN EPİTELİYAL TÜMÖRLER

Coğrafi Dağılım ve Etyopatogenez : Birçok seride iyot yetersizliği ile hem folliküler hem de undiferansiye tip tiroid karsinomu arasında istatistiksel ilişki gösterilmiştir.^(21,68) Shi ve arkadaşları iyot yetersizliği olan bölgelerde tiroid tümörlerinde ras onkogen mutasyonunun belirgin şekilde yüksek olduğunu gözlemişlerdir, diyetteki iyotun bu mutasyonu oluşturabileceğini ileri sürmüşlerdir.⁽⁹²⁾ Fakat iyotlu tuzun kullanımı bu bölgelerdeki tiroid kanser gelişimini azaltmaktadır.⁽⁸⁰⁾

Sicilya'da iyot yetersizliği bulunan bölgede kanser görölme oranı kontrol gurubu kullanılarak araştırılmış ve iyot yetmezliğinin tiroid kanser gelişiminde rolü olduğu bulunmuştur. İyot yetersizliği olan bölgelerde karsinojenik sitimulusun natürü ve mekanizması bilinmemektedir.⁽⁴⁾

Etyopatogeneizde radyasyonun çok önemli bir yeri vardır. Çocukluk çağında baş boyun bölgesine radyasyon uygulanmış kişilerin yaklaşık % 25 inde nodüler guatr geliştiği bilinir. Bu guatrlı hasta gurubunun 1/4 ünde kanser gelişir.⁽¹⁰¹⁾ Gelişen kanserlerin çoğu papiller tiptir.⁽⁸⁰⁾ Marshall adalarında nükleer radyasyona maruz kalan hastalarda tiroid nodülü görölme oranının arttığı gösterilmiştir.⁽⁴⁰⁾

Diğer bir faktör yaş ve seks dağılımıdır. Tiroid nodülünde kanser olasılığı 30 yaşın altında ve 60 yaşın üstünde yüksektir. 60-69 yaş arasındaki hastalarda kanser sıklığı 30-50 yaştan 2.5 kat fazla, 70 yaşın üstünde 6 kat daha fazladır. Guatr sıklığı kadınlarda erkeklerden 4 kat fazla iken, kanser; soğuk nodülü olan erkeklerde 2 kat daha fazladır.⁽¹⁰¹⁾

Aile öyküsü de meduller karsinomun patogenezinde önemlidir.⁽¹⁰¹⁾

HİSTOPATOLOJİK TİPLERİ⁽⁸⁰⁾

A. Folliküler karsinom

1) Minimal invazyon gösteren tip

2) Yaygın invazyonla karakterli tip

B. Papiller karsinom

1) Papiller mikrokarsinom (Okült sklerozan karsinom, kapsül içermeyen sklerozing tümör); 1 cm veya altındaki vakalar

2) Kapsüllü tip

3) Folliküler tip

4) Kapsüllü folliküler tip

5) Diffüz sklerozan tip

6) Oksifilik tip

7) Tall cell ve kolumnar varyant

8) Diğerleri; Kribriform büyüme patterni gösteren tip

C. Hurthle hücreli (onkositik) tümör

1) Folliküler tip

2) Trabeküler/Solid tip

3) Papiller tip

D. Squamöz hücreli karsinom : Mukoepidermoid, müsinöz

E. Meduller karsinom

1) Karsinoid benzeri

2) Trabeküler

3) Glandüler (tübüler ve folliküler)

4) Pseudopapiller

F. Az diferansiye karsinom (insular karsinom)

G. Undiferansiye (anaplastik) karsinom

1) Squamoid tip

2) Spindle hücreli tip

3) Dev hücreli tip

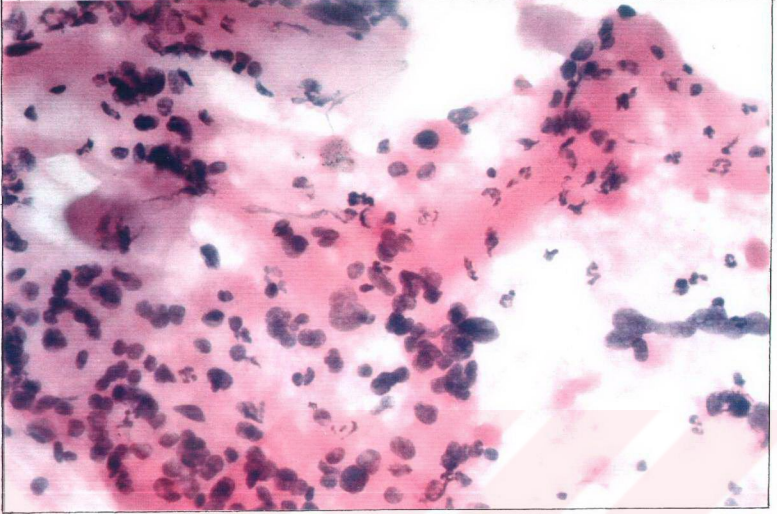
Folliküler Karsinom

Follikül hücre diferansiasyonu gösteren malign tiroid tümörüdür. Kapsül, damar invazyonu veya komşu tiroid dokuya invazyon ile tanı konur. Kadınlarda siktir. Papiller karsinoma göre daha ileri yaşta görülür. Mikroskobik olarak iyi diferansiye folliküler yapılarla, az diferansiye folliküler, kribriiform veya trabeküler alanlarla karakterlidir. İyi diferansiye folliküler karsinom folliküler adenomdan kapsül ve damar invazyonu bulunması ile ayrılır.^(24,100) Kapsül invazyonu çok ikna edici olmalıdır. Kapsül düzensizlikleri veya kapsülde follikül kümeleri bulunması malign invazyon için yeterli bulgular değildir.⁽⁴⁶⁾ Adenomda kapsül kalınlığı 0.1 mm veya daha azdır. Enkapsüle folliküler karsinomun kapsülü kalındır ve düzensizdir.^(24,103) 23 kolloidal nodül, 10 folliküler neoplazi ve 2 papiller karsinomun folliküler

varyantında yapılan bir araştırmada fibrotik stromanın, kolumnar hücrelerin, genişlemiş nukleus ve belirgin nukleolun, sinüzoidal stromanın folliküler neoplazide sık görüldüğünü ortaya koymuştur. Buna karşın iri nukleus, belirgin nukleol ve hyalinize stroma papiller karsinomun folliküler varyantı ve kolloidal nodülde görülmektedir.⁽⁹⁰⁾

İnvazyon derecesine göre minimal veya yaygın invazyon gösteren tip olarak ikiye ayrılır. Minimal invaziv tipin ayırımı sitolojik değil histopatolojik olarak yapılır. İyi diferansiye folliküler karsinomla folliküler adenomun sitolojik bulguları çok benzer özellikler gösterirler.⁽⁷⁰⁾ (Resim 1). Mitoz, hücresele artış, belirgin hücresele atipi, pleomorfizm, hiperkromatik nukleus, belirgin nukleol karsinomun özellikleri olmakla birlikte bazen sitolojik ayırım zor olabilir.⁽²⁾

Prognoz tipe göre değişir. Minimal invaziv tipe prognoz iyi, yaygın invazyon gösteren tipe prognoz kötüdür.⁽⁸⁰⁾ Aynı zamanda vasküler ve kapsüler invazyonu olan hastalarda prognoz sadece vasküler invazyonu olanlardan kötüdür. Sadece vasküler invazyonu olanlarda ise prognoz sadece kapsüler invazyonu olanlardan kötüdür.⁽⁴⁶⁾ Metastazlarını kan yoluyla akciğer ve kemiğe yapar.⁽⁸⁰⁾



Resim 1: İİAB de folliküler neoplazi tanısı alan vakanın sellülaritede artış, hiperkromatik nukleus ve pleomorfizm ile karakterli görünümü izlenmektedir. (HE x 400)

Papiller Karsinom

En sık görülen tiroid malign tümörüdür.^(63,80,100) Kadınlarda sıktır. Ortalama görülme yaşı 40 tır. % 5-10 vakada boyun bölgesine radyasyon öyküsü vardır. Tümör büyüklüğü; mikroskopik boyuttan, çok büyük boyuta kadar değişen aralıktadır. % 10 dan azı kapsüllüdür. Mikroskopik tanı gerçek papiller formasyonlar ve/veya karakteristik mikroskopik değişikliklere bağlıdır. Papiller yapı kompleks dallanmalar gösteren santral fibrovasküler stroma içeren tek veya çok sıralı kuboidal hücrelerle döşelidir.⁽⁸⁰⁾ Papiller yapılar Graves

hastalığı, Hashimoto tiroiditi, nodüler guatr, folliküler adenomda da görülebilir. Benign durumlarda görüldüğü zaman pseudopapilla, papilloid veya papiller benzeri diye daha yumuşatılarak tanımlanır. Bu yapılar papiller karsinomda görülen yapılardan farklı olarak oldukça kısırdırlar, künttürler ve dallanmalar içermezler, tepeleri kistik formasyonun merkezi ile yüz yüzedir (bu sentripedal görünüm olarak tanımlanır), döşeyen epitelin nükleusu bazalde lokalize ve normokromdur.⁽⁷⁹⁾

Karakteristik nükleer özellikler ;

a) Buzlu cam nükleus : Frozen veya sitolojide azdır veya görülmez. Diffüz hiperplazi, Hashimoto tiroiditi, hiperplastik nodül, folliküler adenomda da görülebilir. Bu durumda tanı papiller karsinomun diğer morfolojik özellikleri ile birlikte konur.^(14,80)

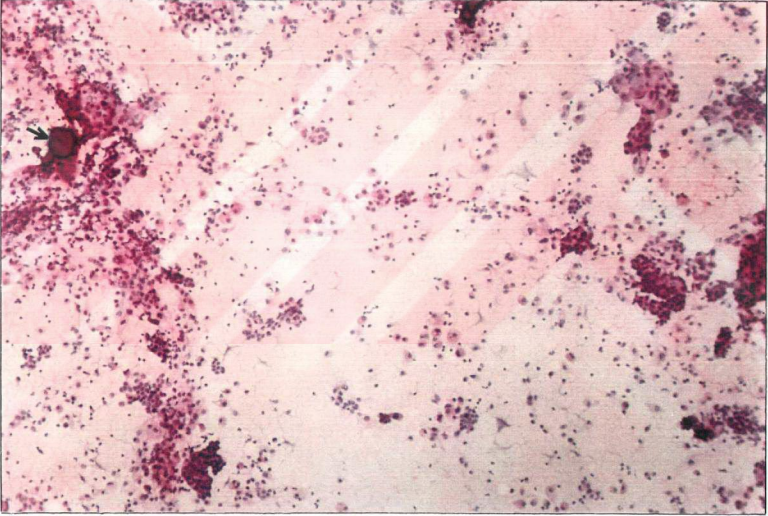
b) Nükleer pseudoinkluzyonlar ^(44,58,80,88)

c) Nükleer çentikler ^(58,80,84,88)

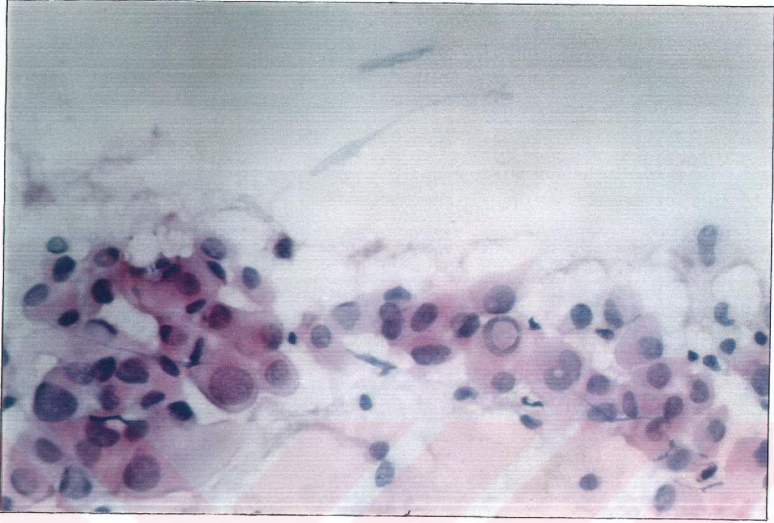
d) Nükleer mikrofilament ⁽⁸⁰⁾

Psammom cisimleri vakaların yarısında görülür. Sekonder kistik değişiklik ve squamoz metaplazi de görülebilir. Vakaların yaklaşık % 20 sinde multisentrik gelişme patterni izlenir.^(15,80) Metastazlarını genellikle servikal lenf nodlarına yapar.⁽⁸⁰⁾

Sitolojik olarak sellülerdir, papiller yapılar gösterir, nükleer çentikler, intranükleer inklüzyonlar izlenir ve psammom cisimleri görülür. (Resim 2, 3). Bazı sklerotik papiller karsinomlar asellülerdir. Belirgin kistik değişikliklerle karakterli papiller karsinomlarda solid alanlar aspire edilmezse tümör hücreleri görülmez sadece makrofaj izlenir.⁽²⁾



Resim 2 : Papiller karsinomda belirgin sellülarite ve papiller yapılar ile psammom cismi (okla işaretli) izlenmektedir. (HE x 100)



Resim 3 : Papiller karsinomda intranükleer inklüzyonlar görülmektedir.
(HE x 400)

Prognoz birtakım faktörlere bağlıdır; erkeklerde, tiroid dışına yayılımda, diffüz sklerozan tipte, tall cell ve kolumnar tipte ⁽²²⁾ ve az diferansiye odaklar içeren tümörlerde prognoz kötüdür. Ayrıca tümörün multisentrik olması ve tümör hücrelerinin EMA ve LeuM1 ile diffüz boyanması, aneuploidinin varlığı prognozu olumsuz etkilemektedir. Buna karşılık kadınlarda, papiller mikrokarsinomlarda ve kapsüllü tümörlerde prognoz iyidir. Önceden radyasyona maruz kalmak, tümör büyüklüğü, papilla formasyonu ve follikül formasyonunun oranı ^(15,80), fibrozis, squamöz metaplazi miktarı, psammom

cisimlerinin bulunması, lenf nodu metastazının prognozu etkilemediği belirtilmektedir.⁽⁸⁰⁾

Hurthle Hücreli (Onkositik) tümör

İçerdiği folliküler hücrelerin %75 ten fazlası onkositik özellikler gösterir. WHO nun klasifikasyonuna göre gösterdiği büyüme patterni ile ilişkili olarak folliküler veya papiller grupta yer alır. Morfolojik özellikler bu tümörlerin farklı bir antite olarak adlandırılmaları için yeterli olmaktadır.⁽¹⁶⁾ Kadınlarda sıklıkla, çoğu kapsüllüdür.

Mikroskopik olarak folliküler, trabeküler, solid veya papiller büyüme gösterir. Lümeninde sıkışmış konsantr kolloid içerir ve bu görünümü papiller karsinomda görülen psammomdan ayırmak zordur. Nukleusta pleomorfizm ve belirgin nukleol görülebilir. Sitoplazma belirgin granüler asidofiliktir. Kapsül ve/veya damar invazyonu esas malignite kriteridir. Kanser hücrelerinde nukleus sitoplazma oranı artmıştır.⁽⁸⁰⁾ Hurthle hücreli karsinomun tanısında histopatolojik olarak kapsül ve/veya vasküler invazyona bakılır. Sitolojik olarak mitoz, nekroz, hiperkromazi, pleomorfizm gibi atipik özelliklerle karakterlidir.

Hurthle hücreli karsinomlar agresiv davranış gösterirler.^(28,42) Metastaz sıklıkla akciğer, kemik ve daha az oranda servikal lenf nodülüne olur.⁽⁸⁰⁾

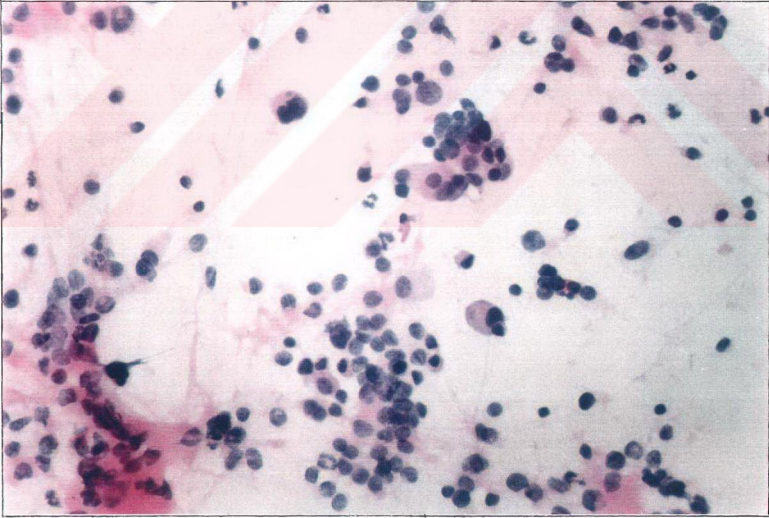
Meduller Karsinom

C hücrelerinden (parafoliküler) gelişen malign tiroid tümördür. Makroskopik olarak solid ve kapsülsüzdür. Mikroskopik olarak; orta büyüklükte nukleus içeren granüler amfofilik sitoplazmalı, yuvarlak-poligonal hücrelerin solid proliferasyonunun belirgin vasküler bir stroma, hyalinize kollajen ve amiloid tarafından ayrılması ile karakterlidir. Büyüme patterni karsinoid benzeri, trabeküler, glandüler ya da pseudopapillerdir. Stroma az, hemorajik, ossifiye veya ödemli olabilir. Amiloid yaygın veya sadece küçük psammom benzeri konsantrasyonlar şeklinde olabilir veya hiç yoktur. Gerçek psammom cisimleri görülebilir. Nadiren yoğun nötrofil infiltrasyonu izlenir. Tümör hücreleri nukleusun egzantrik yerleşimi sonucu plazmasitoid görünüm alabilir, spindle şeklinde, onkositik, squamoid veya bizar özellikler gösterebilir. Gerçek papiller formasyonlarla karakterli tip, musinoz özellikler gösteren tip, saydam hücreli tip, küçük hücreli nöroendokrin tip gibi farklı tipleri mevcuttur. Bu tiplerin ortak özelliği stromal amiloid içermeleridir.

Sitoplazmadaki granüller grimelius ile boyanır; argirofiliktirler. İmmunhistokimyasal olarak tümör hücreleri NSE, kromogranin A, B ve C, sinaptofizin, kalsitoninle pozitif dir.^(50,83,87)

Sporadik ve familyal olmak üzere 2 formu vardır. Sporadik formu vakaların % 90 ını oluşturur. Erişkinleri etkiler, ortalama yaş 45 tir ve hemen her zaman soliterdir.⁽⁷¹⁾ Nadiren 1 cm in altında olur ve bu meduller mikrokarsinom olarak adlandırılır. Familyal formu daha genç yaşta görülür (ortalama 39 yaş) sıklıkla multipl ve bilateraldir. Vakaların çoğu multipl endokrin adenomatosis tip II ile birlikte dir.⁽⁸⁰⁾

Sitolojik olarak eozinofilik granüller içeren geniş sitoplazmalı poligonal ve spindle yada egzantrik nukleuslu plazmositoid görünümde atipik hücreler ve amiloidle karakterlidir.⁽²⁹⁾ (Resim 4)



Resim 4 : Meduller karsinomda hiperkromatik egzantrik nukleuslu eozinofilik granüller içeren geniş sitoplazmalı plazmositoid görünümde atipik hücreler izlenmektedir. (HE x 200)

Meduller karsinom lokal invazyon oluşturur ve servikal, mediastinal lenf nodülü metastazları yanısıra özellikle akciğer, karaciğer ve iskelet sistemine olmak üzere uzak organ metastazları oluşturur. Genç yaş, kadın cinsiyet, familyal olma ve tiroidde lokalize tümör iyi prognostik faktörlerdir.^(18,89)

Az Diferansiye Karsinom

Tiroid folliküler hücrelerinden gelişen malign tümörler geleneksel olarak iyi diferansiye tip (papiller ve folliküler karsinomu içerir) ve undiferansiye yada anaplastik tip olarak ayrılır. Hem morfolojik hem de davranış olarak bu iki gurubun arasında yer alan bir gurup mevcuttur.⁽⁹⁷⁾ Bu gurup insular karsinom olarak tanımlanmıştır.⁽¹²⁾ Yaş olarak iyi diferansiye guruptan daha ileri yaşta görülür. Mikroskopik olarak tümör hücreleri küçük uniformdur. Değişen oranlarda mitoz izlenir, nekroz görülür. Meduller karsinom ile karışabilir.⁽⁸⁰⁾

Sitolojik olarak ince iğne aspirasyonu çok sellüler, nekrotik zemin, belirgin atipi, yuvalanmalar, trabekül, mikrofollikül, sitoplazmik vakuollerle karakterlidir.⁽⁶⁹⁾

Prognostik olarak agresiv tümörlerdir. Hem lenf nodüllerine hem de hematojen metastaz yaparlar.⁽⁸⁰⁾

Undiferansiye Karsinom

Anaplastik veya sarkomatoid karsinom olarak bilinir, sıklıkla yaşlılarda görülür, hızlı büyür.⁽¹³⁾ Makroskopik olarak nekrotik, hemorajiktir. Mikroskopik olarak 3 tipi vardır. Squamoid, spindle hücreli ve dev hücreli tip. Eski klasifikasyondaki küçük hücreli diffüz veya kompakt tipin, diffüz olanın malign lenfoma, kompakt tipin ise meduller karsinomun küçük hücreli varyantı veya insular karsinom olduğu gösterilmiştir.

Mortalite % 95 in üzerindedir.⁽⁸⁰⁾

Sitolojik olarak zeminde nekrotik materyal, hücre kırıntıları, inflamatuvar hücreler (esas olarak granüositler), dev hücreler ve belirgin nukleollü, bizar nukleuslu pleomorfik hücrelerle karakterlidir.⁽⁵³⁾

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1986 ve Ekim 1995 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gelen tiroid İnce iğne aspirasyon biyopsileri (İİAB), Frozen section (FS) ve tiroidektomi materyalleri retrospektif olarak incelendi.

İİAB ne gönderilen sitolojik materyaller Hematoksilen-Eozin (H-E) ve May Grünwald Giemsa yöntemleriyle boyandı. Sitolojik değerlendirme 5 guruba ayrıldı.^(30,32,34,70)

Class I : Tanı için yetersiz, epitel hücre gurubu içermeyen veya 2 guruptan daha az epitel gurubu içeren.

Class II : 2 nin üzerinde epitel gurubu içerep, malignite bulgusu göstermeyen.

Class III : Kuşkulu fakat mevcut hücrelerin malign olup olmadığını söylemek için yeterli değil (Daha çok folliküler lezyonlar için kullanıldı).

Class IV : Malign fakat hücrelerin sitolojik özellikleri tümörü spesifiye etmek için yeterli değil.

Class V : Malign ve malign tümör tipine spesifik özellikler izleniyor.

Frozen sectionda değerlendirme Benign, kuşkulu (daha çok frozen da folliküler neoplazi tanısı verilip, kesin sonucun parafinde verileceği vakalardan

oluşuyordu) ve Malign olarak 3 grupta yapıldı. Frozen artığı doku histopatolojik tanı için takibe alındı.

Histopatolojik inceleme için gönderilen tiroidektomi materyallerinin ağırlıkları tartıldı, boyutları ölçüldü ve 5 mm lik longitudinal kesitlerle materyaller dilimlendi. Lezyonlar tanımlandıktan sonra sağ, sol lob ve isthmustan lezyon ve şüpheli alanlardan kodlanarak alınan örneklerden rutin takip işlemi sonrasında 5 mikronluk parafin kesitler yapıldı. Kesitler H-E ile boyandı. Tümör ve tümör dışı lezyonlar histopatolojik olarak değerlendirildi. Ayırıcı tanı için gümüşleme, PAS, Kongo-Red, Krezil Viole, Grimelius gibi histokimyasal metodlar yanı sıra Kromogranin, Sinaptofizin, EMA, CEA, NSE, Vimentin ve Keratin gibi immünohistokimyasal metodlar uygulandı. Tümörler WHO ya göre sınıflandırıldı.⁽¹⁰⁰⁾

İstatistiksel metod

Yalancı (+) lik (FP) : İİAB ve FS daki bulgular malignite veya malignite olasılığı şeklinde rapor edilip, histopatolojik tanısı malign olmayan.

Yalancı (-) lik (FN) : İİAB ve FS bulguları malignite açısından (-) ancak histopatolojik tanısı malign olan.

Sensitivite (duyarlılık) : İİAB ve FS ile kanser tanısı alan ve histopatolojik olarak tanısı doğrulanan vakalar = $TP/TP+FN$

Spesivite (özgüllük) : Benign tanısı alıp histopatolojik olarak da tanısı doğrulanan vakalar = $TN/TN+FP$ ^(1,8,30,49)

(+) Prediktivite değeri (+) PV : Malign tümör tanısı alan vakanın malignite açısından (+) olma olasılığını gösterir (+) $PV = TP/TP+FP$

(-) Prediktivite değeri (-) PV : Kanser tanısı almamış hastaların, malignite açısından (-) olma olasılığını gösterir (-) $PV = TN/TN+FN$. ⁽⁴³⁾

Accuracy (Doğruluk) : İİAB veya FS nin doğruluğu histopatolojik olarak benign lezyonun benign, malign lezyonun malign tanısı almış olmasıdır. $TP+TN/TP+TN+FP+FN$. ^(1,43)

Ayrıca iki değişken arasında (İİAB ve histopatolojik tanı, FS ve histopatolojik tanı) ilişki olup olmadığı Ki-kare testi ile araştırıldı.

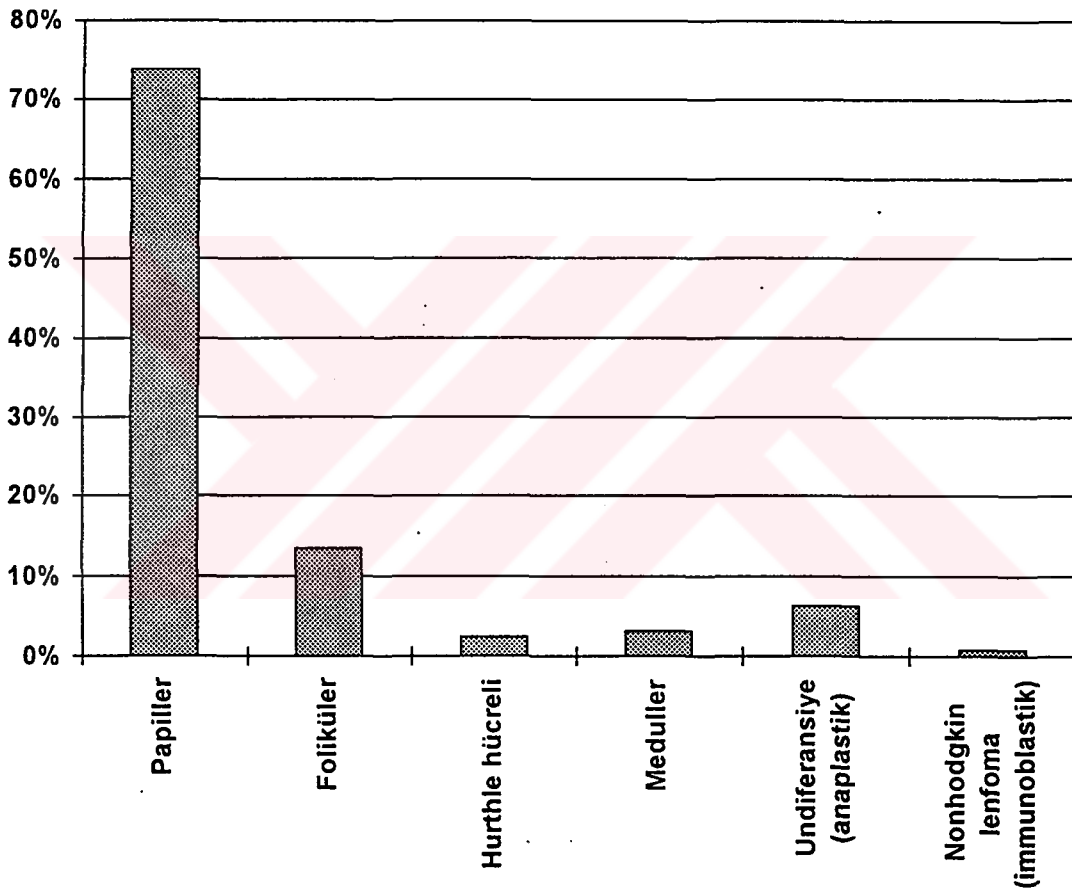
BULGULAR

Ocak 1986 ve Ekim 1995 tariheleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında toplam 2083 tiroidektomi, 1667 tiroid ince iğne aspirasyonu materyali incelenmiş, 374 tiroid frozen sectionu yapılmıştır. Tiroidektomi yapılan 2083 hastanın 126 tanesi (% 6) histopatolojik olarak malign tanı almıştır.

Tablo I - HİSTOPATOLOJİK OLARAK MALİGN TANI ALAN TİROİD VAKALARININ DAĞILIMI

PATOLOJİK TANI	VAKA SAYISI (= n)	%
Papiller	93	73.80
Foliküler	17	13.49
Hurthle hücreli	3	2.38
Meduller	4	3.17
Undiferansiye (anaplastik)	8	6.34
Nonhodgkin lenfoma (immunoblastik)	1	0.79
TOPLAM	126	

Malign tanısı alan vakaların büyük kısmını papiller karsinom oluşturmaktadır.



Şekil 1 : Malign vakaların histopatolojik dağılımı

Tablo II - KANSER VE CİNSİYET İLİŞKİSİ

HİSTOLOJİK TANI	KADIN	ERKEK	TOPLAM
Papiller karsinom (n: 93) %	78 73.17	12 16.83	90
Foliküler karsinom (n: 17) %	9 13.82	8 3.18	17
Hurthle hücreli karsinom (n: 3) %	3 2.44	0 0.56	3
Meduller karsinom (n: 4) %	3 3.25	1 0.75	4
Undiferansiye karsinom (n: 8) %	6 6.50	2 1.50	8
Nonhodgkin lenfoma (n: 1) %	1 0.81	0 0.19	1
TOPLAM	100	23	123

* 3 Papiller karsinom vakasının cinsiyeti bilinmemektedir.

Ki Kare Değeri

$$0.319+1.386+1.682+7.312+0.125+0.561+0.020+0.085+0.038+0.170+0.043+0.187=11.931$$

$$\text{Tablo değeri } df = 5 \quad \alpha = 0.05 \quad \chi^2 = 11.07$$

Ki kare metodu tabloya uygulandığında test istatistiğinin verdiği bilgi histolojik tanı ile cinsiyet arasında ilişkinin olduğu şeklindedir. Bu ilişki % 5 oranında belirgindir ($p > 0.05$) daha küçük p değerlerinde (0.025, 0.01 gibi) bu ilişki ortadan kalkmaktadır. Bunun nedeni 123 vakanın histopatolojik dağılımının homojen olmamasından kaynaklanmaktadır. Bazı tanılarda gözlem sayısının 0 olması nedeni ile iki değişken arasındaki ilişkinin tüm p değerleri için ilişkisi mevcut değildir.

374 tiroid frozen kesitinin 37 si malign, 321 i benign olarak rapor edilmiştir. 16 vaka şüpheli bulunarak parafine bırakılmıştır. Parafine bırakılan şüpheli vakalar istatistiksel hesaplamalarda malignite açısından (+) olarak kabul edilmiştir. Bu vakaların dışında FS da malign olarak rapor edilerek parafin tanısında (-) tanı alan vaka mevcut değildir.

Parafine bırakılan 16 vakanın 3 ü malign tanısı almıştır. 13 vakanın 1 i İİAB si şüpheli olduğu için, 5 i folliküler neoplazi tanısıyla kapsül ve damar invazyonu değerlendirilmek amacıyla, 1 inde ise psammom cisimleri görüldüğü için parafine bırakılmıştır.

Frozenda yalancı (-) tanı alıp biyopside malignite tesbit edilen 8 vakanın 2 si okült sklerozan papiller karsinom, 3 ü folliküler karsinom, 3 ü ise papiller karsinomdur.

Tablo III - 374 TİROİD FROZEN KESİTİNİN HİSTOPATOLOJİK TANI İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

Histopatolojik tanı
(Parafin)

	Malign	Benign	TOPLAM
Frozen	(+)	(-)	
Malign (+)	40 6.80	13 46.20	53
Benign (-)	8 41.20	313 279.80	321
TOPLAM	48	326	374

Ki Kare Değeri

$$162.022+23.856+26.751+3.939 = 216.569$$

$$\text{Tablo değeri } df = 1, \alpha = 0.05 \chi^2 = 3.84$$

Her iki değişken malign ve benign olarak sınıflandırılmıştır. Ki Kare istatistik değeri her iki değişken arasında kuvvetli bir ilişkiyi göstermektedir.

Tüm p değerleri için frozen ve parafin arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur.

FROZEN SONUÇLARI

$$\text{Sensitivite : } TP/TP+FN = 40/48 \times 100 = \% 83.3$$

$$\text{Spesivite : } TN/TN+FP = 313/326 \times 100 = \% 96$$

$$\text{Doğruluk : } TP+TN/TP+TN+FP+FN = 353/374 \times 100 = \%94.3$$

$$+ PV : TP/TP+FP = 40/53 \times 100 = \% 75.4$$

$$- PV \quad : TN/TN+FN = 313/321 \times 100 = \%97.5$$

$$\text{Yalancı (+) lik : (FP) = FP/TP+FP = 13/53 \times 100 = \% 24.5}$$

$$\text{Yalancı (-) lik : (FN) = FN/TN+FN = 8/321 \times 100 = \% 2.4}$$

Frozen section uygulanan 374 vakanın 58 ine önceden İİAB si yapılmıştır. 1 vakanın İİAB si yetersiz olarak değerlendirilmiştir. Bu vakanın frozen ve histopatolojik değerlendirmesi malignite açısından (-) tir ve tabloya dahil edilmemiştir. İİAB si kuşkulu olarak değerlendirilen vakalar malignite açısından (+) olarak kabul edilmiştir.

Tablo IV - 57 VAKANIN HİSTOPATOLOJİK TANI VE İİAB nin

KARŞILAŞTIRILMASI

Histopatolojik Tanı

(Parafin)

İİAB	Malign	Benign	TOPLAM
Malign	8 1.75	2 8.25	10
Benign	2 8.25	45 38.75	47
TOPLAM	10	47	57

Ki Kare Değeri

$$22.234+4.731+4.731+1.007 = 32.702$$

$$\text{Tablo değeri } df = 1, \alpha = 0.05 \chi^2 = 3.84$$

Ki Kare test istatistik değeri parafin ile İİAB arasında belirgin bir ilişkiyi göstermektedir.

İİAB nin SONUÇLARI

Sensitivitesi : $TP/TP+FN = 8/10 \times 100 = \% 80$

Spesivite : $TN/TN+FP = 45/47 \times 100 = \% 95.7$

Doğruluk : $TP+TN/TP+TN+FP+FN = 53/57 \times 100 = \% 92.9$

+ PV : $TP/TP+FP = 8/10 \times 100 = \% 80$

- PV : $TN/TN+FN = 45/47 \times 100 = \% 95.7$

Yalancı (+) lik : $(FP) = FP/TP+FP = 2/10 \times 100 = \% 20$

Yalancı (-) lik : $(FN) = FN/FN+TN = 2/47 \times 100 = \% 4.2$

Bu sürede İİAB uygulanan 113 vakaya tiroidektomi yapılmıştır. 113 vakanın 20 si (% 17.6) İİAB de yetersiz tanısı almıştır. 20 vakanın birine histopatolojik olarak okült papiller karsinom tanısı verilmiştir. Diğer vakalar benign olarak rapor edilmiştir. İİAB de yetersiz tanısı alan vakalar istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır. 113 vakanın 81 i İİAB de benign olarak rapor edilmiş, bu vakaların 2 si histopatolojik olarak kanser (1 i papiller 1 i Hurthle hücreli kanser) tanısı almıştır. Diğer 79 vakanın tanısı ise benign dir. 11 vaka İİAB de kuşkulu olarak rapor edilmiştir. Bir vaka İİAB de malign olarak rapor edilmiş olup histopatolojik incelemede inflamatuvar pseudotümör tanısı almıştır.

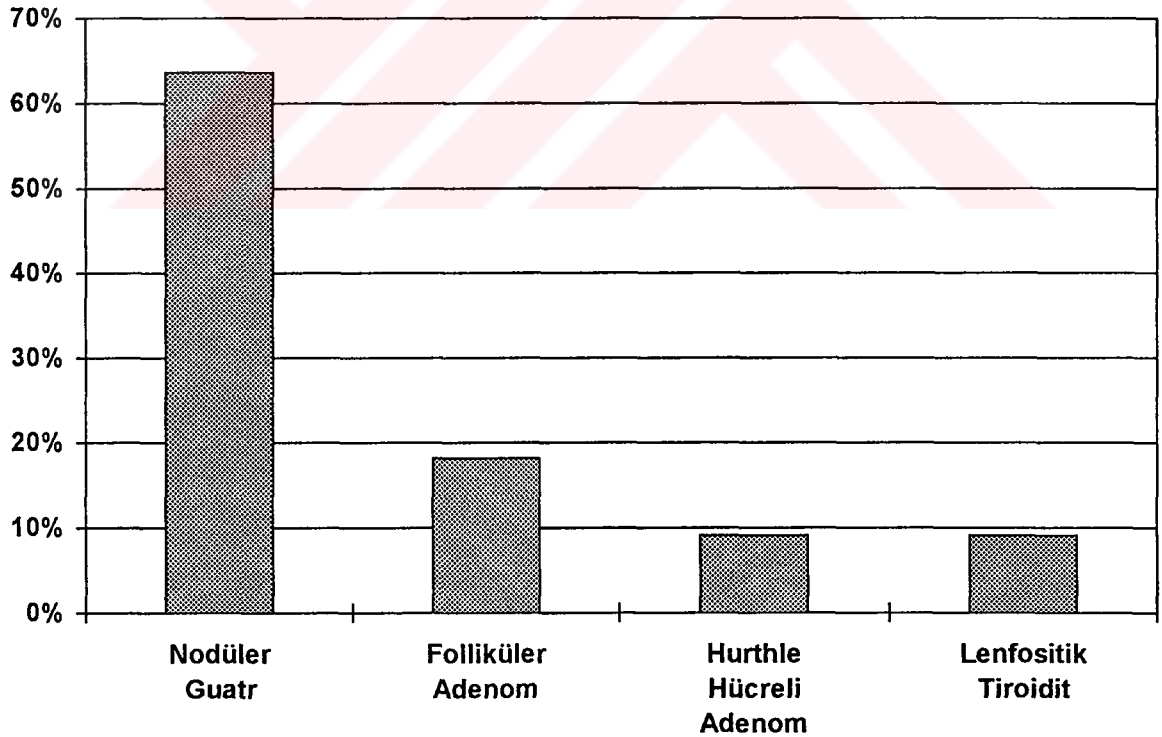
Tablo V - İİAB de KUŞKULU OLARAK RAPOR EDİLEN 11 VAKANIN

HİSTOPATOLOJİK TANISI

Parafin Tanı	Sayı	%
Nodüler Guatr	7	63.64
Foliküler Adenom	2	18.18
Hurthle Hücreli Adenom	1	9.09
Lenfositik Tiroidit	1	9.09
TOPLAM	11*	

*Bu vakalar istatistiksel değerlendirmede malign olarak kabul edilmiştir.

Kuşkulu olarak rapor edilen 11 vakanın büyük çoğunluğu parafinde nodüler guatr tanısı almıştır.



Şekil 2 : 11 vakanın histopatolojik dağılımı

Tablo VI - İİAB de TANI VERİLEN 93 VAKANIN İİAB ve
HİSTOPATOLOJİK TANILARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Histopatolojik Tanı

(Parafin)

İİAB	Malign	Benign	TOPLAM
Malign	0 0.26	12 11.74	12
Benign	2 1.74	79 79.26	81
TOPLAM	2	91	93

Ki Kare Değeri

$$0.258+0.006+0.038+0.001 = 0.303$$

$$\text{Tablo değeri } df = 1, \alpha = 0.05 \quad \chi^2 = 3.84$$

Parafin ve İİAB nin 93 vakada karşılaştırılmasındaki sonuç Tablo IV ün aksine aralarında belirgin bir ilişki olmadığı şeklindedir. Test istatistik değeri tüm p değerleri için iki değişkenin birbirinden bağımsız olduğunu göstermektedir. İki tablo sonuçları arasındaki belirgin fark 93 vakada çoğunluğun İİAB de malign, parafinde benign de toplanmasından kaynaklanmaktadır. Parafin malign deki gözlem sayısı sağlıklı bir bilgi edinilmesi için yeterli değildir.

İstatistiksel Sonuç

$$\text{Sensitivitesi} : TP/TP+FN = 0/2 \times 100 = \% 0$$

$$\text{Spesivite} : TN/TN+FP = 79/91 \times 100 = \% 86.8$$

$$\text{Doğruluk} : TP+TN/TP+TN+FP+FN = 79/93 \times 100 = \% 84.9$$

$$+ PV : TP/TP+FP = 0/12 \times 100 = \% 0$$

$$- PV : TN/TN+FN = 79/81 \times 100 = \% 97.5$$

$$\text{Yalancı (+) lik} : (FP) = FP/TP+FP = 12/12 \times 100 = \% 100$$

$$\text{Yalancı (-) lik} : (FN) = FN/FN+TN = 2/81 \times 100 = \% 2.4$$



TARTIŞMA

Tiroid tümörleri dünyanın birçok bölgesinde ve bizim ülkemizde de sık görülmektedir. Bu nedenle erken ve doğru tanı yanı sıra uygun tedavinin yapılması büyük önem taşımaktadır. Tiroidin tümör patolojisi ilgisiz ve dikkatsiz bir gözlemciye son derece basit gelebilir. Göz önünde bulundurulacak sadece 2 hücre vardır. Bu hücreler bir avuçtan az tümör oluştururlar ve görünüşe göre tam ve kolay anlaşılabilir kriterler tanımlanmıştır. Bu basitliğin arkasında çok sayıda karmaşıklık bulunmaktadır. Her kuralın bir istisnası vardır. Her bir kural sadece görecelidir ve her morfolojik özellik bulunduğu şartlarla tüm tablonun içinde birlikte değerlendirilmelidir. Sadece morfolojik güçlükler önemli değildir, kavramsal güçlükler tanısal hatalardan daha çok sorumludur.⁽⁷⁹⁾

Tiroid nodüllerinin tedavisinin planlanmasındaki en önemli durum benign lezyonları malignden ayırabilmektir⁽⁴⁹⁾ ve cerrahiye vermektir.^(33,93) Tiroid nodüllerinin klinik araştırılmasında İİAB ile tiroidin sitolojik incelenmesi kabul edilen bir prosedür olmuştur.⁽⁷²⁾ İİAB si baş boyun lezyonlarında cerrahi gereken hastanın seçiminde ve malign tiroid lezyonlarının tesbitinde doğru, ucuz ve uygulaması kolay bir methodur.^(41,49,91)

Bazı guruplar tiroid nodülünün belirlenmesinde İİAB, sintigrafi ve ultrasonun kombine edilmelerini önermelerine karşın İİAB nin tiroid nodülünün natürünün belirlenmesinde palpasyon, X ray, sintigrafi, ultrason veya tiroid hormon supresiv tedavisi gibi diğer preoperatif yöntemlerden daha fazla bilgi verdiğini kabul etmişlerdir.^(7,93) Fakat bununla birlikte İİAB ile ilgili 3 farklı görüş tartışılmaktadır.

1. Tiroid kanseri tanısında yetersiz ve komplikasyonu olan bir işlemdir.^(41,93)
2. İİAB tiroid nodülü araştırılmasında son basamaktır.⁽⁷³⁾
3. Palpe edilebilen tiroid patolojisi olan hastaların araştırılmasında en iyi ilk basamak olduğu ileri sürülmektedir.^(11,26,32,77,93)

Tiroidin İİAB deki tanısal temel özellikleri şu şekilde özetlenebilir.⁽⁹¹⁾

a. Kistik içerik hemen her zaman benign bir lezyonu gösterir ve hücresel içeriğin incelenmesi yardımcı değildir. Fakat papiller karsinomda kistik dejenerasyon izlenir.⁽⁸⁰⁾

b. Kolloid varlığı benign bir durumu gösterir (Her bir lam belli bir tek nodülden hazırlandığında)

c. Benign ve malign lezyonlarda follikül epitel hücreleri sitolojik olarak benzer olabilir.

d. Hücresel atipi malign lezyonlarda daha sık görülür. Hurthle hücreleri;

tiroidit, Graves hastalığı folliküler adenom gibi farklı antitelerin komponenti olabilir. Hurthle hücreli neoplaziler monomorfik hücrelerin oluşturduğu solid kitlelerin bulunması ile tanınabilir.

- e. Tiroidit inflamatuvar hücrelerin bulunması ile tanınır. Kronik tiroiditte yoğun lenfosit ile seyrek Hurthle hücreleri izlenir.
- f. Papiller elemanların tümü karsinomu gösterir. Amiloidle (-) boyanan bizar geniş, pleomorfik veya spindle hücreler anaplastik karsinomu tanımlar.
- g. Yabancı cisim varsa veya kronik granülomatöz hastalıkta dev hücre görülebilir.
- h. Lenfomada tüm materyal anormal lenfositlerden oluşur.⁽²⁹⁾

İİAB nin folliküler neoplazmların ortaya çıkarılmasında yaranı sınırlıdır.^(78,100,106) Folliküler lezyonların doğru tanısında düşük sensitivite bildirilmiştir.^(78,95,106) Yanlış İİAB tanısının büyük bir kısmından folliküler lezyonlar sorumludur. Tanısal zorluğun olduğu bu alanda otörler tarafından hem folliküler adenomu hemde folliküler karsinomu ifade eden folliküler neoplazi gibi tarafsız bir terminoloji kullanılmaktadır. Bu terminoloji folliküler lezyonların sitolojik yorumunda benimsediğimiz bir terimdir. Folliküler adenomun folliküler karsinomdan ayırımı için kapsül, lenfatik veya kan

damarlarına invazyonun görülmesi genellikle gereklidir. Bu durum sitolojik olarak saptanamaz.⁽⁵²⁾

Tiroidin papiller karsinomunun sitolojik tanısı genellikle kolay ve güvenilirdir⁽¹⁰²⁾ ve İİAB nin en yararlı olduğu durum papiller tiroid karsinomunun tanısıdır.^(67,86) İİAB papiller karsinom tanısında yüksek spesivite göstermektedir. Buna karşın farklı histolojik tiplerin saptanması çok zordur⁽⁵⁸⁾ yalnızca vaka takdimleri şeklinde vardır. Kaw İİAB de tall cell varyantını tanımlamıştır.⁽⁴⁸⁾ Serimizde İİAB deki malign tanısının histopatolojik olarak doğrulandığı 8 vakanın 4 ünde sitolojik olarak papiller yapılar, psammom cisimleri ve yaygın nükleer çentiklenmeler görüldüğü için papiller karsinom tanısı kolaylıkla verilmiş tanı histopatolojik olarak ta doğrulanmıştır. Diğer vakaların 3 ü folliküler karsinom 1 i anaplastik karsinom tanısı almıştır.

Kini ve arkadaşları hiperplastik noduler guatr, folliküler adenom, folliküler karsinom ve papiller karsinomun folliküler varyantının smearda görülen sitopatolojilerini detaylı olarak tanımlamışlardır. En sık gözledikleri bulgu noduler guatrda bal peteği görünümü ve neoplastik lezyonlarda nukleusların üst üste gelmesi sonucu oluşan sinsityal pattern olmuştur. Ayrıca özellikle malign neoplazmlarda genellikle büyük nukleus ve çok belirgin nukleol görmüşlerdir. Fakat noduler guatr ve adenom arasındaki kesin ayrımın her zaman mümkün

olmadığını gözlemişlerdir.⁽⁵⁵⁾ Bizde de benzer şekilde İİAB de yalancı (+) tanısı almış olan iki vaka sitolojik olarak folliküler neoplazi tanısı almıştır. Histopatolojik olarak ise bu vakalar nodüler guatr olarak rapor edilmiştir.

Tanısal zorluğun söz konusu olduğu diğer bir durumda Hurthle hücresi içeren tiroid nodülerinin klasifikasyonudur. Onkositik değişiklik gösteren hücreler Hashimoto tiroiditi, nodüler guatr, papiller karsinom ve folliküler adenomlarda görülebilir.⁽⁵²⁾ Nonneoplastik Hurthle hücreli lezyonlarda koheziv geniş hücre gurupları vardır, makronukleol yoktur. Makronukleol içeren Hurthle hücreleri, bazı hücrelerde pleomorfizm ile birlikte nükleer genişleme, varsa ve lenfoplazmositik infiltrasyon içermiyorsa Hurthle hücreli tümör lehine kabul edilir.⁽³⁵⁾ Hashimoto tiroiditinin tanısı nadiren problem oluşturur.⁽⁵²⁾ Hurthle hücreli lezyonlarda İİAB sinin sensitivitesi % 100, spesivitesi % 89 olarak bildirilmektedir.⁽³⁵⁾ Kapsüler, vasküler invazyonun varlığı ile Hurthle hücreli adenomun karsinomdan ayırıcı tanısı yapılabileceği için İİAB bu ayırımında yetersizdir.^(62,90) Bu nedenle biz de İİAB de bu tip lezyonları Hurthle hücreli neoplazi olarak rapor etmekteyiz.

Metastatik tiroid karsinomlarının İİAB örneklerinde tanınması primer kanserin klinik öyküsü yoksa çok zordur. Böbrek ve memenin metastatik adenokarsinomlarının ayırıcı tanısında immünohistokimyasal olarak

tiroglobülinin pozitif boyanması tiroid kanseri lehinedir. Buna karşın negatif boyanma kanserin tiroid orjinini kesin olarak ekarte ettirmez.^(88,98)

İİAB de tanı için yeterli materyalin sağlanmasıdaki başarısızlık problem oluşturmaktadır.⁽⁹¹⁾ İİAB de yetersiz materyal oranı % 25 in üstünde - % 8 in altında gibi değişen oranlarda rapor edilmiştir.⁽³⁸⁾ Bizim serimizde % 17.6 olarak tesbit edilmiştir. Tanısal olmayan İİAB sonuçlarının nedenleri nodülde kistik komponent, dejenere ve hemorajik folliküler lezyonlar (hemosiderin yüklü makrofajlarla karakterlidir), vasküler neoplazilerde intrasitoplazmik lümen formasyonu görülür, 1.5 cm in altındaki nodüller, posterior veya substernal lokalizasyondur.^(61,45)

Düşük dozda tedavi edici radyasyona maruz kalan hastalarda İİAB önerilmemektedir. Çünkü bu hastaların % 40 ında tiroidde multisentrik yerleşimli kanser bulunabilir ve İİAB ile kanser atlanabilir.⁽⁵²⁾

Yalancı (-) İİAB tanısının temel sebeplerinden biri örnekleme hatasıdır. Nodülün 1 cm in altında ve 4 cm in üstünde olduğu durumlarda, hemorajik nodülde ve multinoduler guatrda yalancı (-) liğin daha sık görüldüğü bildirilmiştir.⁽⁶²⁾ Bizim serimizde yalancı (-) tanı alan 2 vakadan birini okült tiroid papiller karsinomu oluşturmaktadır. Tecrübeli klinikçi ve patoloğlardan oluşan bir ekip yalancı (-) sonuçları azaltmaktadır.⁽⁹¹⁾

İİAB nin tanısal doğruluğunu artırmak için hücre bloğu kesitleri gibi alternatif veya ek morfolojik yaklaşımlara ihtiyaç vardır.⁽⁵⁵⁾

İİAB uygulanan bazı tiroid nodüllerinde nekroz,⁽⁵¹⁾ klinik regresyon,^(3,75) hemoraji, folliküler destruksiyon, granülasyon doku formasyonu, fibrozis, nükleer atipi, kapsüler distorsiyon, follikül epitelinde metaplazi, papiller endotelial hiperplazi oluşmaktadır.⁽³⁾ Araştırmacılar nekrozun muhtemel mekanizmasının mikrosirkülasyonun kesilmesi olduğunu ileri sürmüşlerdir.⁽⁷⁵⁾

Tiroid İİAB nin en sık görülen komplikasyonu minor intraglanduler hematomdur.^(36,75,91,93,96,105) Hematomun organizasyonu sonucu proliferatif vasküler değişiklikler izlenebilir.⁽⁹⁶⁾ Diğer komplikasyonlar ekimoz, trakeal yırtılma ve larengeal sinirin geçici paralizisidir.^(11,24,52) Literatürde iğne traktından ekilmenin olmadığı geniş serilerle ortaya konmuştur.⁽⁹³⁾

Benign nodüllerin malign tiroid nodüllerinden ayırımında İİAB nin kullanımı bazı merkezlerde popülerdir.⁽⁵²⁾ Dünya literatüründe İİAB nin tanısal doğruluk oranı % 70-97 gibi bir aralıkta rapor edilmiştir.⁽⁹⁹⁾ Çalışmamızda doğruluk % 92.9 - 84.9 dur. Literatürde sensitivite % 65-98, spesifite ise % 72 - % 100 oranında rapor edilmiştir.⁽³²⁾ Bizde sensitivite % 80 - 0, spesivite % 95.7 - 86.8 dir. % 0 değeri İİAB ve histopatolojik olarak malign tanısı alan vakalara FS yapılmış olması nedeni ile istatistiksel olarak ayrı değerlendirilmesinden

kaynaklanmaktadır. Yalancı (-) lik literatürde % 1.3-11.5 arasında (ortalama % 5.2) yalancı (+) lik ise % 0-7.7 (ortalama % 2.9) olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda yalancı (-) sonuç % 4.2 - 2.4 olarak bulunmuştur. Literatürde genel olarak bildirilen yukardaki yüzde değerlerine karşın yalancı (-) değerlerin oldukça yüksek olarak bildirildiği yayınlar mevcuttur. Gelderblom ve arkadaşları tarafından yapılan 65 hastalı bir seride spesivite % 48, sensitivite % 86 ve yalancı (-) lik % 14 olarak bildirilmiştir.⁽³⁰⁾ Yine yalancı (-) oranın % 2 - %33 arasında değiştiği oldukça yüksek rakamlar mevcuttur.⁽¹¹⁾ Serimizde yalancı (+) lik % 20 - 100 olarak tesbit edilmiştir. Yalancı (+) liğin yüksek olması şüpheli tanı alan vakaların istatistiksel değerlendirmede malign olarak kabul edilmesine bağlıdır. Literatürde yalancı (+) lik % 2- 69 oranında rapor edilmiştir.^(30,56) Bouvet ve arkadaşlarının 54 hastalı serisinde + PV % 85.3, - PV % 88.2 olarak bildirilmiştir.⁽⁷⁾ Çalışmamızda + PV % 80-0, (-) PV % 95.7-97.5 olarak saptanmıştır. Ayrıca Ki Kare Testi Tablo IV de İİAB tanısı ve histopatolojik tanı arasında belirgin ilişki olduğu şeklindedir. Tablo VI da ise Ki Kare Testi her iki metod arasında tanısal olarak belirgin bir fark olduğu şeklindedir. Çünkü bu tabloda vakaların çoğu İİAB de malign, parafinde ise benign tanı almıştır. Homojen bir dağılım yoktur.

İİAB de yüksek sensitivite ve spesivite bildirilmesine karşın cerrahlar tiroid operasyonlarının planlanmasında sitolojik değerlendirmenin kesin preoperatif test olmasında isteksizdirler. Tiroid cerrahisinin belirlenmesinde geleneksel olarak intraoperatif FS analizi kullanılmaktadır.⁽⁵²⁾ Cerrahların çoğu İİAB ile neoplazi tanısı almış vakaları FS muayenesi ile onaylamayı tercih etmektedirler.⁽⁵⁶⁾

Frozen section da doğru tanı son derece önem taşımakta ve cerrahi tedaviye yön vermektedir. Fakat FS ın doğruluğuna hem teknik hemde yorum problemleri engelleyici olmaktadır.⁽⁵²⁾

1) Birçok vakada örnekleme birkaç kesitle sınırlıdır^(52,62)

2) Taze dokuyu oryante etmek formalinle tesbit edilmiş materyalden daha zordur.^(52,62,103) Bu durum vasküler invazyon ve az sayıda papiller yapılar gibi küçük lokalize değişikliklerin gösterilebilmesi şansını genellikle azaltır.

3) Ek olarak frozen'da nükleer detayın ve sitolojik özelliklerin görülmesi zordur.^(52,62) Frozen sectionda noduler guatr, follüküler adenom ve follüküler karsinom ayırımı yapılacağı zaman bu zorluklar daha belirginleşir. Frozen tanısında yanlış negatifliğin en büyük sorumlusu bu üç lezyonun ayırıcı tanısının doğru yapılmasındaki yetersizliktir. Nodüler guatr ve follüküler neoplazm frozen da en sık verilen hatalı tanıdır.⁽⁵²⁾ Bizde malignite şüphesi ile

parafine bırakılan vakaların 6 sı nodüler guatr tanısı almıştır. Folliküler neoplazi tanısı ile parafine bırakılan 2 vakanın histopatolojik tanısı nodüler guatr dır. Diğer 5 vakayı ise folliküler neoplazi tanısı almış vakalar oluşturmaktadır.

4) Zaman sınırlıdır

5) Tüm materyal gözden geçirilmeden ve diğer patolojlara konsülte edilmeden önce kesin malignite tanısıyla sözün bağlanması istenmemektedir.⁽⁶²⁾

Cerrahi sırasında uygulanan frozen section atipik adenomların, iyi diferansiye folliküler karsinomdan ayırımında yeterli değildir. Çünkü vasküler yada kapsüler invazyon varlığını saptayabilmek için seri kesitlerle tüm kapsülün incelenmesi gerekli olabilir. Frozen sectionda kapsülün tamamının seri kesilerek taranması mümkün değildir. Ayrıca vasküler invazyonunda damarın bükülmesi ve kollapsı nedeniyle tesbiti çok zordur.^(62,70) Kaldığı materyalin büyük ölçüde örneklenmesine karşın folliküler neoplazinin histopatolojik tanısında bile belirgin zorluklar olabileceğide bilinmektedir.⁽⁹³⁾

FS da papiller karsinoma özgü saydam nukleusun ve nukleer çentiklerin görülmesi zordur, dens fibrozis izlenmesi diğer klasik kriterler bulunmadığı veya belirgin olmadığı zaman papiller karsinom yönünden kuşku kabul

edilmelidir.⁽⁴⁴⁾ Papiller karsinomda frozen sectionda buzlu cam nukleus % 37, nukleer pseudoinklüzyonlar ve psammom cisimi % 50 nin altında ki oranlarda tesbit edilmiştir.^(62,70) Serimize baktığımızda FS da papiller karsinoma özgül papiller yapıların sıklıkla tesbit edildiği, bu bulgunun nukleer detaylarla desteklenerek kolaylıkla tanı verildiği dikkatimizi çekmektedir.

Tiroid frozen section tanısında özel bir güçlük de meduller karsinomun folliküler veya Hurthle hücreli neoplaziden ayırımıdır. Mikrofolliküler histolojik pattern; geniş sitoplazmik granüllü poligonal hücreler ile Hurthle hücrelerine benzer görünümündedir. Meduller karsinomdaki hücreler Hurthle hücrelerinden immunperoksidaz boyama ile kalsitonin içeriğinin gösterilmesiyle ayırd edilir.^(62,70) Çalışmamızda bir vaka FS ile Hurthle hücreli karsinom tanısı almış histopatolojik tanısı meduller karsinom olarak rapor edilmiştir.

Literatürde 54 hastalık bir seride frozen section sensitivitesi % 81.2, spesivitesi % 97.1, + PV % 92.8, - PV % 91.6, doğruluk % 92 olarak verilmiştir.⁽⁷⁾ Başka bir çalışmada ise spesivite % 85.7, sensitivite % 95.7, yalancı (-) lik % 8.2, yalancı (+) lik % 7.7 olarak belirtilmiştir.⁽⁹⁹⁾ Bizim serimizde de sensitivite % 83.3, spesivite % 96, doğruluk % 94.3, + PV

% 75.4, - PV % 97.5, yalancı (+) lik % 24.5, yalancı (-) lik % 2.4 dır. + PV nin % 75.4 gibi düşük ve yalancı (+) liğin % 24.5 gibi yüksek bir oranda olması parafine bırakılan vakaların tümünün (13 vaka) malignite açısından pozitif kabul edilmesine bağlıdır. Yalancı (-) tanı alan vakaların ikisini okült tiroid papiller karsinomu oluşturmaktadır. Bu lezyonlar frozen sırasında örnekleme hatasına bağlı olarak yalancı (-) tanı almıştır. Hamburger FS in rutin kullanımının kaldırılmasını önerirken ⁽³⁹⁾ bazı çalışmalar ^(8,41,99) ve bizim çalışmamız da FS in cerrahi sırasında karar vermede hala değerli bir rol oynadığını göstermektedir. Uyguladığımız Ki Kare Testi de her iki metodun tanısal açıdan belirgin bir ilişki gösterdiği şeklindedir.

Hamburger ve arkadaşlarının ⁽³⁹⁾ hem İİAB hemde FS nin uygulandığı 359 hasta serisi içeren çalışmasında iğne biyopsi tanıları 3 gruba ayrılmıştır. Grup I (kanser olasılığı düşük), Grup II (kanser olasılığı yüksek), Grup III (kanser olasılığı orta derecede), Grup 3 lezyonlarda ne frozen kesitlerinin nede İİAB nin benign, malign ayırımında yeterli güven vermediği sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada ince iğne biyopsi tanısının cerrahinin planlanmasında daha doğru olduğuna inanmışlardır. Bazı otörler İİAB sonuçlarını FS ve normal histoloji ile karşılaştırarak doğrulanması sonucu tiroid nodüllerinin çoğu için cerrahinin planlanmasında İİAB nin yeterli olduğunu önermişlerdir ve operasyon öncesi

cerrahi planlarını FS değiştirmemiştir.^(49,62) FS nin güvenilir olmadığı konusundaki raporlar bazı kişilerde folliküler neoplazilerin cerrahi planlanmasında FS nin yeri olmadığı hissine yol açmaktadır.⁽⁹⁰⁾

Kopald ve arkadaşlarının çalışmasında İİAB nin karsinom araştırılmasında en az FS kadar sensitiv olduğu gösterilmiştir (sırasıyla % 71 ve % 69).⁽⁵²⁾ Bu çalışmanın sonuçları da İİAB nin operasyonun planlanmasında kullanılması şeklindedir. İİAB de folliküler neoplazi veya atipi gösteren hastalarda tiroid lobektomi ve FS uygulanmalıdır. İİAB de ve FS da kanser gösterilmeyen parafin kesitlerde karsinom tanısı alan hastalarda ikinci bir operasyon gereklidir ve bu hastaların bir kısmını okült papiller karsinom oluşturmaktadır.^(52,56,104)

Hall ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları tiroid malignensilerinin tanısında İİAB nin doğruluğunu onaylamaktadır ve İİAB nin tiroid nodülünün araştırılmasında ilk tanı prosedürü olmasını desteklemektedir.⁽³⁸⁾

İİAB ve FS sonuçları benign olsa bile klinik bulgular maligniteyi destekliyorsa ikisinin (-) olması maligniteyi ekarte ettirmez.^(62,70) İİAB tiroidektomi materyallerindeki malignite insidansını % 15 ten % 30 oranına çıkarmıştır. Benign lezyonlarda yapılan operasyonları 2/3 den 1/3 e indirmiştir.⁽¹⁰¹⁾

İİAB ve FS deki yalancı (-) liğin sebepleri;

- 1) İndeks nodülden ayrı tesadüfi karsinom (% 20 - 30)⁽⁸¹⁾
- 2) Tümör boyutunun küçüklüğüne bağlı örnekleme hatası,
- 3) Yanlış tanıdır.^(62,70)

İİAB nin avantajları; daha az hastada operasyon gerekir, kanserli hastaların cerrahi tedavisinde giderek kabul görmektedir, tiroid kistlerinde tedavi edici bir yöntemdir^(8,93) ve konservatif tedavi gören hastaların takibinde güvenilir bir yöntemdir.⁽⁸⁾ Uzun süreli mevcut olan soliter tiroid nodüllerinin sonuçları incelendiğinde bu nodüllerin büyük çoğunluğunun ortadan kaybolduğu saptanmıştır. Nodüllerin çoğu kistiktir. Uzun süreli soliter lezyonlar multipl lezyona dönüşebilir veya kalsifikasyon içerirler.⁽⁵⁴⁾

Bazı araştırmacılar yaş, seks, tümör büyüklüğü gibi klinik faktörleri esas alarak folliküler tümör cerrahisini belirlemektedirler ve bu bulguların folliküler karsinomda prognostik faktör olduğunu, maligniteyi belirleyen güvenilir ön tahminler olduğunu iddia etmektedirler.⁽⁹⁰⁾ Neale ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise folliküler karsinom ve folliküler adenom arasında seks, tümör büyüklüğü veya yaş açısından fark olmadığı şeklindedir. Bu çalışmanın sonuçları FS nin folliküler karsinom tanısında yüksek spesivitesini göstermiştir. FS folliküler kanserli hastaların % 40 ını tesbit etmekte ve kesin cerrahi tedavinin yapılmasını sağlamaktadır.⁽⁶⁵⁾

İİAB sinde folliküler neoplazi tanısı alan tüm lezyonların karakterinin belirlenmesi için FS araştırması garanti edilmelidir. Sitolojik tanısı folliküler neoplazi, sellüler görünüm⁽⁶²⁾ veya papiller karsinom tanısı alan vakalarda intraoperatif FS yapılmalıdır.⁽⁵⁶⁾ FS servikal lenf nodülü metastazlarının tesbiti, kuşkulu nodül tanısı ve tekrarlayan iğne biyopsileri ile tanıya varılamayan vakalarda da değerlidir.⁽⁶²⁾ FS nin sensitivitesinin düşük olabilmesine karşın yalancı (+) tanı İİAB sinden azdır.⁽³⁹⁾

İİAB de tanısal doğruluk; biyopsiyi uygulayan bireyin deneyimi, aspirasyon stili, hazırlanan slaydın kalitesi, değerlendiren patoloğa, raporun nasıl yorumlandığına ve kullanılan istatistiksel metoda bağlıdır.^(8,10,32,47,78,86,99,106) Bazı yazarlar sadece malign sitolojik sonuçlarla doğruluğu tanımlar. Çoğu malign, benign, şüpheli İİAB ni toplar tanısal doğrulukta kullanır.⁽⁹⁹⁾ Ek olarak doğruluk folliküler adenomların gruplanmasına görede değişir. Bazısı folliküler adenomu benign diğerlerini malign olarak gruplar. Sitolojik tanı ve İİAB tiroidle ilgilenen kişilerce yapılmalıdır.⁽³²⁾ İİAB sini yorumlayan patoloğun hem sitoloji hemde cerrahi patoloji hakkında bilgisi olmalıdır.⁽¹⁰⁵⁾ Klinisyen ve patolog arası iletişim ve anlaşma, hastanın cinsiyeti, lezyonun yerleşimi, yaş, klinik, radyolojik veriler, hikaye ve semptomların süresi gibi

bilgiler gereklidir.^(86,105) Önceden alınmış histolojik veya sitolojik materyal mevcutsa patoloğun bunu gözden geçirmesi için uygun zaman olmalıdır.⁽¹⁰⁵⁾

Frozen section yöntemi cerrah ve patolog arasında kooperasyon olduğu zaman, bu metodun sınırları bilindiği zaman ve metod merak amacıyla değil tedavinin kararlaştırılması amacıyla uygulandığında en yüksek doğruluğu kazanacaktır.⁽⁵⁶⁾

İİAB ve FS sonuçları malignite açısından uyumsuzsa cerrah zor durumla karşı karşıya kalabilir.⁽⁵⁶⁾ Önceki çalışmalar malignitenin ortaya konmasında İİAB nin FS dan daha sensitiv olduğunu göstermektedirler^(49,75), fakat malignite tanısında daha az spesifiktir.⁽⁵⁶⁾ Çalışmamızda da görüldüğü gibi İİAB tiroid nodülü olan hastalardan cerrahi gerektirenlerin tanınmasında oldukça değerli bir testtir. İntraoperatif FS ise kesin tedavi için doğru bir testtir.^(20,56)

Kapsüler ve vasküler invazyon parafin kesitlerde tüm kapsülün incelenmesi ile en iyi şekilde değerlendirilmesine karşın tiroid kitlelerinin patolojik tanısı intraoperatif FS tanısının desteği ile preoperatif İİAB ile doğru olarak yapılabilir.⁽⁹⁰⁾

Bizim çalışmamız İİAB ve FS ın soliter tiroid nodüllerinde birbirlerini tamamlayıcı teknik olarak kullanılması gerektiğini göstermektedir.

SONUÇ

1) Frozen section, ince iğne aspirasyon biyopsisinden daha duyarlı bulunmuştur (sırasıyla % 83.3 - 80 - 0), malign lezyonun tanısında daha değerlidir.

2) Tiroidde mevcut lezyonun benign yada malign ayırımında (doğruluk) Frozen section için % 94.3 İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi için % 92.9 - 84.9 olup her iki metod arasında belirgin fark saptanmamıştır.

3) Özgüllük Frozen section ve İnce İğne Aspirasyon Biyopsisinde (sırasıyla % 96 ve % 95.7 - 86.8) oldukça yüksek değerlerle karakterlidir.

4) Malign tümör tanısı alan vakanın malignite açısından (+) olma olasılığı (+ PV) Frozen Section için % 75.4 İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi için % 80 - 0 gibi bir aralıkta bulunmuştur. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisindeki 0 değeri Frozen Section yapılan 57 vakanın istatistiksel olarak ayrı değerlendirilmesine bağlıdır.

5) Kanser tanısı almamış hastaların malignite açısından (-) olma olasılığının (- PV) tesbitinde her iki metod eş değerdedir (sırasıyla % 97.5 ve % 95.7 - %97.5).

6) Yalancı (+) lik Frozen Sectionda % 24.5, İnce İğne Aspirasyon Biyopsisinde % 20 - 100 dür. Her iki metod içinde oldukça yüksek oranda tesbit edilmiştir. Bu oranın yüksekliği Frozen Sectionda parafine bırakılan vakaların, İnce İğne Aspirasyon Biyopsisinde kuşkulu tanı alan vakaların istatistiksel değerlendirmede malign olarak kabul edilmelerindedir.

7) Yalancı (-) lik Frozen Sectionda % 2.4, İnce İğne Aspirasyon Biyopsisinde % 4.2 - 2.4 tür.

8) İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi sonucu folliküler neoplazi, Hurthle hücreli neoplazi ve kuşkulu olarak rapor edilen vakaların tümüne intraoperatif frozen section uygulanmalıdır.

9) Tiroid lezyonlarında malign ve benign ayırıcı tanısında ve cerrahi tekniğin belirlenmesinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ve frozen section birbirlerini tamamlayıcı teknikler olarak kullanılmalıdırlar.

ÖZET

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi benign ve malign tiroid lezyonlarının ayırımında Frozen Section ise cerrahi tedavinin planlanmasında yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. Ocak 1986 - Ekim 1995 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalında 2083 tiroidektomi materyali incelenmiş 374 tiroid Frozen Sectionu, 1667 İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi yapılmıştır. Frozen Section yapılan vakaların 57 sine preoperatif İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi uygulanmıştır. Bu vakaların tanısı histopatolojik tanıları ile karşılaştırıldığında FS in doğruluğu % 94.3, sensitivitesi % 93.3, spesivitesi % 96, 57 vakanın İİAB nin doğruluğu % 92.9, sensitivitesi % 80, spesivitesi % 95.7 olarak bulunmuştur. İİAB tiroid lezyonlarının benign malign ayırımında oldukça yüksek doğruluk, spesivite ve sensitivite göstermektedir. İİAB sonucu; folliküler neoplazi, Hurthle hücreli neoplazi veya kuşkulu olarak rapor edilmişse veya klinik kuşkulu ise cerrahi tekniğin belirlenmesinde intraoperatif FS uygulanmalıdır. Her iki metod gerektiğinde birlikte uygulandığında tiroid lezyonlarının tesbitinde doğruluk oranının arttığı gözlenmiştir.

REFERANSLAR

- 1 - Altavilla G, Pascale M, Nenci I : Fine Needle Aspiration Cytology of Thyroid Gland Diseases. Acta Cytol 34 (2) : 251-256, 1990
- 2 - Atkinson BF : Atlas of Diagnostic Cytopatology Saunders Company. 1992. S : 531-541
- 3 - Axiotis CA, Merino MJ, Ain K, Norton JA : Papillary Endothelial Hyperplasia in the Thyroid Following Fine-Needle Aspiration. Arch Pathol Lab Med 115 : 240-242, 1991
- 4 - Belfiore A, Rosa GLL, Padova G, Sava L, Ippolito O, Vigneri R : The Frequency of Cold Thyroid Nodules and Thyroid Malignancies in Patients From an Iodine-Deficient Area. Cancer 60 : 3096-3102, 1987
- 5 - Block MA : Management of Carcinoma of the Thyroid. Ann Surg 185 : 133-144, 1977
- 6 - Block MA, DaileyIII GE, Muchmore D : Avoiding Reoperation for Indeterminate Thyroid nodules Identified as Malignant After Surgery. Arch Surg 126 : 598-602, 1991

- 7 - Bouvet M, Feldman JI, Gill GN, Dillmann WH, Nahum AM, Russack V, Robbins T : Surgical Management of the Thyroid Nodule : Patient Selection Based on the Results of Fine-Needle Aspiration Cytology. Laryngoscope 102 : 1353-1356, 1992
- 8 - Bugis SP, Young EM, Archibald SD, Chen VSM : Diagnostic Accuracy of Fine-Needle Aspiration Biopsy Versus Frozen Section in Solitary Thyroid Nodules. Am J Surg 152 : 411-416, 1986
- 9 - Cady B., Rossi RL. : Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Third edition (WB Saunders Company). 1991 S : 329-333
- 10 - Caplan RH, Kisken WA, Strutt PJ, Wester SM : Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules. Postgrad Med 90 : 183-190, 1991
- 11 - Caplan RH, Strutt PJ, Kisken WA, Wester SM : Fine Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules. Wis Med J 90 (5) : 285-288, 1991
- 12 - Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J : Poorly differentiated (“insular”) thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 8 : 655-668, 1984
- 13 - Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J : Anaplastic Thyroid Carcinoma : A Study of 70 Cases. Am J Clin Pathol 83 : 135-158 , 1985

- 14 - Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J : Papillary Thyroid Carcinoma : A Study of its Many Morphologic Expressions and Clinical Correlates. Path Annu 20 (1) : 1-44, 1985
- 15 - Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J : Papillary Carcinoma of the Thyroid : A Clinicopathologic Study of 241 Cases Treated at the University of Florence, Italy. Cancer 55 : 805-828, 1985
- 16 - Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D, Voynick IM, Rosai J : Follicular Hurthle Cell Tumors of the Thyroid Gland. Cancer 68 : 1944-1953, 1991
- 17 - Cersosimo E, Gharib H, Suman VJ, Goellner JR : “ Suspicious” Thyroid Cytologic Findings : Outcome in Patients Without Immediate Surgical Treatment. Mayo Clin Proc 68 : 343-348, 1993
- 18 - Chong GC, Beahrs OH, Sizemore GW, Woolner LH : Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland. Cancer 35 : 695-704, 1975
- 19 - Cotran RS, Kumar V, Robbins SL : Robbins Pathologic Basis of Disease (W.B.Saunders Company). 1994. S : 1121-1122
- 20 - Crowe PJ, Chetty R, Dent DM : Thyroid Frozen Section : Flawed But Helpful. Aust N Z J Surg 63 : 275-278, 1993
- 21 - Cuello C, Correa P, Eisenberg H : Geographic Pathology of Thyroid Carcinoma. Cancer 23 : 230-239, 1969

- 22 - Damiani S, Dina R, Eusebi V : Cytologic Grading of Aggressive and Nonaggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma. Am J Clin Pathol 101 : 651-655, 1994
- 23 - Dwarakanathan AA, Staren ED, D'amore MJ, Kluskens LF, Martirano M, Economou SG : Importance of Repeat Fine-Needle Biopsy in the Management of Thyroid Nodules. Am J Surg : 166: 350-352, 1993
- 24 - Evans HL : Follicular Neoplasms of the Thyroid : A study of 44 Cases Followed for a Minimum of 10 Years, With Emphasis on Differential Diagnosis. Cancer 54 : 535-540, 1984
- 25 - Flynn MB, Wolfson SE, Thomas S, Kuhns JG : Fine-Needle Biopsy in Clinical Management of Head and Neck Tumors. J Surg Oncol 44 : 214-217, 1990
- 26 - Frable JW : Fine-needle Aspiration Biopsy : A review. Human Pathol 14 (1) : 9-28, 1983
- 27 -Franklyn JA, Daykin J, Young J, Oates GD, Sheppard MC: Fine needle aspiration cytology in diffuse or multinodular goitre compared with solitary thyroid nodules. B M J 307: 240, 1993
- 28 - Frazell EL, Duffy BJ : Hürthle-Cell Cancer of the Thyroid : A review of Forty Cases. Cancer 1 : 952-956, 1951

- 29 - Geddie WR, Bedard YC, Strawbridge HTG : Medullary Carcinoma of the Thyroid in Fine-Needle Aspiration Biopsies. Am J Clin Pathol 82 : 552-558, 1984
- 30 - Gelderblom AJ, Hoek Wvd, Lips PTAM, Risse EKJ, Meijer CJLM: A study of the importance of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of the solitary thyroid nodule. Neth J Med 36: 13-18, 1990
- 31 - Gharib H, Goellner JR, Zinsmeister AR, Grant CS, Heerden JAV : Fine-needle Aspiration Biopsy of the Thyroid : The Problem of Suspicious Cytologic Findings. Ann Intern Med 101: 25-28, 1984
- 32 - Gharib H, Goellner JR : Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid : An Appraisal . Ann Intern Med 118 : 282-289, 1993
- 33 - Gharib H, Goellner JR, Johnson DA : Fine-Needle Aspiration Cytology of the Thyroid. A 12 Year Experience with 11.000 Biopsies. Clin Lab Med 13 (3) : 699-709, 1993
- 34 - Gharib H : Subspecialty Clinics : Endocrinology/Metabolism : Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules : Advantages, Limitations, and Effect. Mayo Clin Proc 69 : 44-49, 1994

- 35 - Gonzales JL, Wang HH, Ducatman BS : Fine-Needle Aspiration of Hürthle Cell Lesions : A Cytomorphologic Approach to Diagnosis. *Am J Clin Pathol* 100 : 231-235, 1993
- 36 - Gordon DI, Gattuso P, Castelli M, Bayer W, Emmanuele MA, Brooks MH: Effects of Fine-Needle Aspiration Biopsy on The Histopathology of Thyroid Neoplasms. *Acta Cytol* 37 (5) : 651-654, 1993
- 37 - Haas S, Trujillo A, Kunstle J : Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules in a Rural Setting. *Am J Med* 94 : 357-361,1993
- 38 - Hall TL, Layfield LJ, Philippe A, Rosenthal DL : Sources of Diagnostic Error in Fine Needle Aspiration of the Thyroid. *Cancer* 63 : 718-725, 1989
- 39 - Hamburger JI, Hamburger SW : Declining Role of Frozen Section in Surgical Planning for Thyroid Nodules. *Surgery* 98 : 307-312, 1985
- 40 - Hamilton TE, Belle GV, LoGerfo JP : Thyroid Neoplasia in Marshall Islanders Exposed to Nuclear Fallout. *JAMA* 258 (5) : 629-636, 1987
- 41 - Hamming JF, Goslings BM, Steenis GJV, Claasen VR, Hermans J, Velde CJHVDV : The Value of Fine-Needle Aspiration Biopsy in Patients With Nodular Thyroid Disease Divided Into Groups of Suspicion of Malignant Neoplasms on Clinical Grounds. *Arch Intern Med* 150 : 113-116, 1990

- 42 - Har-el G, Hadar T, Segal K, Levy R, Sidi J : Hurthle Cell Carcinoma of the Thyroid Gland : A tumor of Moderate Malignancy. *Cancer* 57 : 1613-1617, 1986
- 43 - Irish JC, Nostrand PV, Asa SL, Gullane P, Rotstein L : Accuracy of Pathologic Diagnosis in Thyroid Lesions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 118 : 918-922, 1992
- 44 - Isarangkul W : Dense Fibrosis : Another Diagnostic Criterion for Papillary Thyroid Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 117 : 645-646, 1993
- 45 - Joasoo A : Fine Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid. *Med J Aust* 156 : 675-676, 1992
- 46 - Jorda M, Gonzales-Campora R, Mora J, Herrero-Zapatero A, Otal C, Galera H : Prognostic Factors in Follicular Carcinoma of the Thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 117 : 631-635, 1993
- 47 - Kaufman Z, Lew S, Griffel B, Dinbar A : Frozen-Section Diagnosis in Surgical Pathology : A Prospective Analysis of 526 Frozen Sections. *Cancer* 57 : 377-379, 1986
- 48 - Kaw YT : Fine Needle Aspiration Cytology of the Tall Cell Variant of Papillary Carcinoma of the Thyroid. *Acta Cytol* 38 (2) : 282-283, 1994

- 49 - Keller MP, Crabbe MM, Norwood S : Accuracy and Significance of Needle Aspiration and Frozen Section in Determining the Extent of Thyroid Resection. *Surgery* 101 (5) : 632-635, 1987
- 50 - Kimura N, Nakazato Y, Nagura H, Sasano N : Expression of Intermediate Filaments in Neuroendocrine Tumors. *Arch Pathol Lab Med* 114 : 506-510, 1990
- 51 - Klemi PJ, Joensuu H, Nylamo E : Fine-Needle Aspiration Biopsy in the Diagnosis of Thyroid Nodules. *Acta Cytol* 35 (4) : 434-438, 1991
- 52 - Kopald KH, Layfield LJ, Mohrmann R, Foshag LJ, Guiliano AE : Clarifying the Role of Fine-Needle Aspiration Cytologic Evaluation and Frozen Section Examination in the Operative Management of Thyroid Cancer. *Arch Surg* 124 : 1201-1205, 1989
- 53 - Koss LG : *Diagnostic Cytology Volume 2, 4 th Ed.*(Lippincott Company). 1992 S : 1278-1279
- 54 - Kuma K, Matsuzuka F, Kobayashi A, Hirai K, Morita S, Miyauchi A, Katayama S, Sugawara M : Outcome of Long Standing Solitary Thyroid Nodules. *World J Surg* 16 : 583-588, 1992

- 55 - Kung ITM : Distinction Between Colloid Nodules and Follicular Neoplasms of the Thyroid : Further Observations on Cell Blocks. Acta Cytol 34 (3) : 345-351, 1990
- 56 - Layfield LJ, Mohrmann RL, Kopald KH, Giuliano AE: Use of Aspiration Cytology and Frozen Section Examination for Management of Benign and Malignant Thyroid Nodules. Cancer 68: 130-134, 1991
- 57 - Layfield LJ, Reichman A, Bottles K, Giuliano A: Clinical Determinants for the Management of Thyroid Nodules by Fine-Needle Aspiration Cytology. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 118 : 717-721, 1992
- 58 - Leung CS, Hartwick RWJ, Bedard YC : Correlation of Cytologic and Histologic Features in Variants of Papillary Carcinoma of the Thyroid. Acta Cytol 37 (5) : 645-650, 1993
- 59 - Matos LG, Kocjan G, Kurtz A : Contribution of Fine-Needle Aspiration Cytology to Diagnosis and Management of Thyroid Disease. J Clin Pathol 45 : 391-395, 1992
- 60 - McGee J O'D. Isaacson PG, Wright NA : Oxford Textbook of Pathology Volume 2b (Oxford University Press, New York). 1992. S : 1942-1943

- 61 - McHenry CR, Walfish PG, Rosen IB : Non-Diagnostic Fine Needle Aspiration Biopsy : A Dilemma in Management of Nodular Thyroid Disease. *Am Surg* 59 : 415-419, 1993
- 62 - McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG, Bedard Y : Influence of Fine -Needle Aspiration Biopsy and Frozen Section Examination on the Management of Thyroid Cancer. *Am J Surg* 166 : 353-356, 1993
- 63 - Meissner WA, Warren S : Tumors of the Thyroid Gland (Armed Forces Institute of Pathology, Washington,D.C.). 1982. S : 13-19
- 64 -Mowschenson P, Hodin RA, Wang HH, Upton M, Silen W: Fine-needle aspiration of normal thyroid tissue may result in the misdiagnosis of microfollicular lesions. *Surgery* 116: 1006-9, 1994
- 65 - Neale ML, Delbridge L, Reeve TS, Poole AG : The Value of Frozen Section Examination in Planning Surgery For Follicular Thyroid Neoplasms. *Aust N Z J Surg* 63 : 610-613, 1993
- 66 - Netterville JL, Aly A, Ossoff RH : Evaluation and Treatment of Complications of Thyroid and Parathyroid Surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 23 (3) : 529-552, 1990
- 67 - Peterson IM, Brink WJ : Fine-Needle Aspiration Biopsy : When is it most beneficial?. *Postgrad Med* 88 (3) : 119-126, 1990

- 68 - Petterson B, Adami HO, Wilander E, Coleman MP : Trends in Thyroid Cancer Incidence in Sweden, 1958-1981, by Histopatologic Type. *Int J Cancer* 48 : 28-33, 1991
- 69 - Pietribiasi F, Sapino A, Papotti M, Bussolati G : Cytologic Features of poorly Differentiated 'Insular' Carinoma of the Thyroid, as Revealed by Fine-Needle Aspiration Biopsy. *Am J Clin Path* 94 (6) : 687-692, 1990
- 70 - Piromalli D, Martelli G, Prato ID, Collini P, Pilotti S : The Role of Fine Needle Aspiration in the Diagnosis of Thyroid Nodules. Analysis of 795 Consecutive Cases. *J Surg Oncol* 50 : 247-250, 1992
- 71 - Raue F, Kotzerke J, Reinwein D, Schröder S, Röher HD, Deckart H, Höfer R, Ritter M, Seif F, Buher H, Beyer J, Schober O, Becker W, Neumann H, Calvi J, Winter J, Vogt H, The German Medullary Thyroid Carcinoma Study Group. *Clin Investing* 71 : 7-12, 1993
- 72 - Ravinsky E, Safneck JR : Differentiation of Hashimoto's Thyroiditis from Thyroid Neoplasms in Fine Needle Aspirates. *Acta Cytol* 32 (6) : 854-861, 1988
- 73 - Ridgway EC : Clinical Review 30 : Clinician's Evaluation of a Solitary Thyroid Nodule. *74* (2) : 231-235, 1992

- 74 - Rodrigez JM, Parrilla P, Sola J, Bas A, Aguilar J, Moreno A, Soria T :
Comparison Between Preoperative and Intraoperative Frozen-Section
Biopsy in the Diagnosis of Thyroid Nodules. Br J Surg 81 : 1151-1154,
1994
- 75 - Rofaga SK, Kooner DS, Keyhani M, O'Toole RV : Necrosis of a Hürthle
Cell Tumor of the Thyroid Following Fine Needle Aspiration : Case
Report and Literature Review. Acta Cytol 34 (6) : 805-808, 1989
- 76 - Roger FL, Dufer J, Delisle MJ, Coninx P : Thyroid Neoplasms : Can We
Do Any Better With Quantitative Cytology?. Analyt Quant Cytol Histol :
14 (5): 373-378, 1992
- 77 - Rojeski MT, Gharib H : Nodular Thyroid Disease : Evaluation and
Management. N Engl J Med 313 (7) : 428-436, 1985
- 78 - Rosa GLL, 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 67 : 2137-2141,
1991
- 79 - Rosai J, Carcangiu ML : Pitfalls in the Diagnosis of Thyroid Neoplasms.
Path Res Pract 182 : 169-179, 1987

- 80 - Rosai J : Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1, 8 th ed. (Mosby -Year Book, Inc.) 1996. S : 493-549
- 81 - Rose RG, Kelsey MP, Russel WO, Ibanez ML, White EC, Clark RL :
Follow-Up Study of Thyroid Cancer Treated by Unilateral Lobectomy.
Am J Surg 106 : 494-500, 1963
- 82 - Rosen IB, Azadian A, Walfish PG, Salem S, Lansdown E, Bedard YC :
Ultrasound-Guided Fine- Needle Aspiration Biopsy in the Management of
Thyroid Disease. Am J Surg 166 : 346-349, 1993
- 83 - Roth KA, Bensch KG, Hoffman AR : Characterization of Opioid Peptides
in Human Thyroid Medullary Carcinoma. Cancer 59 : 1594- 1598, 1987
- 84 - Rupp M, Ehya H : Nuclear Grooves in the Aspiration Cytology of
Papillary Carcinoma of the Thyroid. Acta Cytol 33 (1) 21-26, 1989
- 85 - Scanlan P, Dowling M, Dervan P, Corrigan T, Heffernan S, Firth R : Fine
Needle Aspiration Cytology of Thyroid Nodules : Review of 36 Months
Experience. Ir J Med Sci 162 : 177-179,1993
- 86 - Schelkun PM, Grundy WG : Fine-Needle Aspiration Biopsy of Head and
Neck Lesions. J Oral Maxillofac Surg 49 : 262-267, 1991

- 87 - Schmid KW, Fischer-Colbrie R, Hagn C, Jasani B, Williams ED, Winkler H : Chromogranin A and B and Secretogranin II in Medullary Carcinomas of the Thyroid. *Am J Surg Pathol* 11 (7) : 551-556, 1987
- 88 - Schmid KW, Hittmair A, Öfner C, Tötsch M, Ladurner D : Metastatic Tumors in Fine Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid. *Acta Cytol* 35 (6) : 722-724, 1991
- 89 - Schröder S, Böcker W, Baisch H, Bürk CG, Arps H, Meiners I, Kastendieck H, Heitz PU, Klöppel G : Prognostic Factors in Medullary Thyroid Carcinomas : Survival in Relation to Age, Sex, Stage, Histology, Immunocytochemistry, and DNA Content. *Cancer* 61 : 806-816, 1988
- 90 - Shaha AR, DiMaio T, Webber C, Jaffe BM : Intraoperative Decision Making During Thyroid Surgery Based on the Results of Preoperative Needle Biopsy and Frozen Section. *Surgery* 108 : 964-971, 1990
- 91 - Shapiro MJ, Batang ES : Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid and Parathyroid. *Otolaryngol Clin North Am* 23 (2) : 217-229, 1990
- 92 - Shi Y, Zou M, Schmidt H, Juhasz F, Stensky V, Robb D, Farid NR : High Rates of ras Codon 61 Mutation in Thyroid Tumors in an Iodide-deficient Area. *Cancer Res* 51 : 2690-2693, 1991

- 93 - Silverman JF, West RL, Larkin EW, Park HK, Finley JL, Swanson MS, Fore WW : The Role of Fine-Needle Aspiration Biopsy in the Rapid Diagnosis and Management of Thyroid Neoplasm. *Cancer* 57 : 1164-1170, 1986
- 94 - Silverman JF, Gurley AM, Holbrook CT, Joshi VV: Pediatric Fine-Needle Aspiration Biopsy. *Am J Clin Pathol* 95: 653-659, 1991
- 95 - Takashima S, Matsuzuka F, Nagarede T, Tomiyama N, Kozuka T : Thyroid Nodules Associated With Hashimoto Thyroiditis: Assessment With US. *Radiology* 185: 125-130, 1992
- 96 - Tsang K, Duggan MA : Vascular Proliferation of the Thyroid : A Complication of Fine-Needle Aspiration. *Arch Pathol Lab Med* : 116 : 1040-1042, 1992
- 97 - Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, Caillou B, Travagli JP, Parmentier C : Long-Term Results and Prognostic Factors in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer* 55 : 794-804, 1985

- 98 - Tung CC, Chang TC, Hsieh HC : Value of Immunoperoxidase Staining of Thyroglobulin in Fine Needle Aspiration Cytology of Thyroid Diseases. Acta Cytol 39(3): 396-401, 1995
- 99 - Vojvodich SM, Ballagh RH, Cramer H, Lampe HB : Accuracy of Fine Needle Aspiration in the Pre-operative Diagnosis of Thyroid Neoplasia. j Otolaryngol 23 (5) : 360-365, 1994
- 100 - WHO : Histological Typing of Thyroid Tumors (Roto-Sadag S.A., Geneva). 1974.
- 101 - Wool MS : Thyroid Nodules : The Place of Fine-Needle Aspiration Biopsy in Management. Postgrad Med 79 (1) : 111-122, 1993
- 102 - Woyke S, Al-Jassar A, Al-Jarallah MA, Temmim L : Papillary Carcinoma of the Thyroid with Numerous Spindle-Shaped Tumor Cells in Fine Needle Aspiration Smears : A Case Report. Acta Cytol 38 : 226-230, 1994
- 103 - Yamashina M : Follicular Neoplasms of the Thyroid : Total Circumferential of the afibrous Capsule. Am J Surg Pathol 16 (4) : 392-400, 1992

- 104 - Zabelle JE : The Value of Fine-Needle Aspiration Biopsy in Nodular Thyroid Disease. Arch Intern Med : 150 : 2409, 1990
- 105 - Zakowski MF : Fine-Needle Aspiration Cytology of Tumors : Diagnostic Accuracy and Potential Pitfalls. Cancer Invest 12 (5) : 505-515, 1994
- 106 - Zappi ME, Moussouris HF, Gillooley JF, Young I, Eberle R : Fine-Needle Aspiration of the Thyroid. JAMA 266 (2) : 218, 1991
- 107 - Zuidewijn DBWR, Songun I, Hamming J, Kievit J, Velde CJH, Veselic M: Preoperative Diagnostic Tests for Operable Thyroid Disease. World J Surg 18: 506-511, 1994