

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI

**İKİ FARKLI BÜYÜME KRİTERİNE GÖRE
BÜYÜYEN BENİGN NODÜLLERİN
BÜYÜMEYENLERLE SİTOLOJİK
KARŞILAŞTIRMASI**

DR. MEHMET MUHİTTİN YALÇIN

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR.SENA YEŞİL

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2009

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI

**İKİ FARKLI BÜYÜME KRİTERİNE GÖRE
BÜYÜYEN BENİGN NODÜLLERİN
BÜYÜMEYENLERLE SİTOLOJİK
KARŞILAŞTIRMASI**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET MUHİTTİN YALÇIN

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR.SENA YEŞİL

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....1

İNGİLİZCE ÖZET.....3

GİRİŞ VE AMAÇ.....5

GENEL BİLGİLER.....6

Tiroid Bezi Fizik Muayene Bulguları.....6

Tiroid Nodülü.....6

Epidemiyoloji.....6

Patofizyoloji.....7

Tiroid Nodüllerinin Klinik Önemi.....9

Tiroid Nodülü Kanser İlişkisi.....10

Tiroid Nodülü-Kanser İlişkisinde Göz Önüne Alınması Gereken Epidemiyolojik Parametreler.....10

Nodül-Kanser İlişkisinde Göz Önüne Alınması Gereken Ultrasonografik Bulgular.....10

Nodül-Kanser İlişkisinde Göz Önüne Alınması Gereken Sintigrafik Bulgular.....13

Nodül-Kanser İlişkisinde Göz Önüne Alınması Gereken Biyokimyasal Bulgular.....13

<i>Rastlantısal Saptanan Tiroid Nodülü- Kanser İlişkisi.....</i>	<i>13</i>
Tiroid Nodülüne Klinik Yaklaşım.....	14
İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi.....	16
<i>Tanım- Yapılışı.....</i>	<i>16</i>
<i>Sitolojik Sınıflandırma.....</i>	<i>17</i>
<i>Kontraendikasyon- Komplikasyonlar.....</i>	<i>21</i>
Tiroid Kanserleri.....	21
<i>Papiller Kanser</i>	<i>21</i>
<i>Foliküler Kanser.....</i>	<i>24</i>
<i>Medüller Kanser.....</i>	<i>25</i>
<i>Anaplastik Kanser.....</i>	<i>26</i>
<i>Tiroid Lenfoması.....</i>	<i>26</i>
Benign Tiroid Nodülünün Doğal Seyri ve Büyüyen Nodül Kavramı.....	27
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	30
SONUÇLAR.....	34
TARTISMA.....	40
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
KAYNAKLAR.....	47

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. *ATA tiroid nodülü ve diferansiye tiroid kanserine yaklaşım 2009 kılavuzunda klinik ve ultrasonografik bulgulara göre tiroid İİAB'si için önerilen eşik nodül boyutları*

Tablo 2. *Ultrasonografi Kılavuzluğunda TİİAB'nin gerekçesi*

Tablo 3. *Farklı cemiyetlerin İİAB için önerdikleri sınıflamalar ve yılları*

Tablo 4. *Papiller kanser alt tipleri, özellikleri ve görülme yüzdeleri*

Tablo 5. *Ocak 2006- Haziran 2009 tarihleri arasında tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan nodüllerin özellikleri*

Tablo 6. *En büyük nodül çapında %50 veya üzerinde artış kriterine göre izlemde büyüyen ve büyümeyen benign nodüllerin başlangıç verileri*

Tablo 7. *“%50 Büyüyen” ile “%50 Büyümeyen” gruplarının TİİAB sonuçları*

Tablo 8. *Kuşkulu sitolojiye sahip olup nodülün cerrahi olarak çıkarıldığı “%50 Büyüyen” ve “%50 Büyümeyen” gruplarının nihai patoloji sonuçları*

Tablo 9. *En büyük nodül çapında %50 ve ya üzerinde büyümeyi öngördüren faktörler*

Tablo 10. *“ATA'ya göre büyüyen” ve “ATA'ya göre büyümeyen” gruplarının başlangıç verileri*

Tablo 11. *“ATA'ya göre büyüyen” ve “ATA'ya göre büyümeyen” gruplarının TİİAB sonuçları*

Tablo 12. *Kuşkulu sitolojiye sahip olup nodülün cerrahi olarak çıkarıldığı “ATA'ya göre büyüyen” ve “ATA'ya göre büyümeyen” gruplarının nihai patoloji sonuçları*

Tablo 13. *Nodülün en az iki boyutunda -iki mm'den az olmamak koşulu ile- %20 ve ya üzerinde artışı öngördüren faktörler*

GRAFİK-ŞEKİL LİSTESİ:

Şekil 1. *Medüller tiroid kanser gelişim evreleri*

Şekil 2. *Çalışma Dizaynı*

KISALTMALAR:

AACE: Amerika Klinik Endokrinologlar Derneği

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

ATPO: Anti Tiroid Peroksidaz Antikor

ATG: Anti Tiroglobulin Antikor

ATA: Amerika Tiroid Derneği

BT: Bilgisayarlı Tomografi

cm: Santimetre

CRH: Kortikotropin Salıverici Hormon

FDG-PET: 2-F18 Floro - 2 - deoksi - D – glikoz ile Pozitron Emulsiyon Tomografisi

FMTC: Ailesel Medüller Tiroid kanseri

FN: Folliküler Neoplazi

HD: Hodgkin Hastalığı

HH: Hurthle Hücreleri

HHN: Hurthle Hücreli Neoplazi

MEN 2A: Multipl Endokrin Neoplazi 2A

MEN 2B: Multipl Endokrin Neoplazi 2B

mm: Milimetre

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NCI: Ulusal Kanser Enstitüsü

RT: Radyoterapi

SD: Standart Deviasyon

TİİAB: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi

TRAB: Tiroid Reseptör Antikorları

TSH: Tiroksin Stimulan Hormon

USG: Ultrasonografi

VİP: Vazoaktif İntestinal Peptid

μU: Mikro Ünite

TEŞEKKÜR:

Bana desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen, tezimi hazırlamamda gerek maddi gerek manevi emeği çok olan hayat arkadaşım Ş. Neslihan Gürz Yalçın'a sonsuz teşekkür ederim. Bana her aşamada destek olan aileme teşekkür ederim.

Tezimin tasarımından sonuç aşamasına kadar değerli katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Sena Yeşil'e teşekkür ederim. Tezimde emeği geçen Prof. Dr. Tülay Canda ve Yrd. Doç. Dr. Aytaç Güllü'ye teşekkür ederim.

Tez sürecimin başından sonuna kadar her türlü sorunumla sabırla ilgilenen Uzm. Dr. Serkan Yener'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Prof. Dr. İlkay Şimşek başta olmak üzere tüm DEÜTF İç Hastalıkları A.D. öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Serkan Yener ve Uzm.Dr. Barış Akıncı başta olmak üzere beraber çalıştığım tüm uzmanlara teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanma sürecinde bana yardım eden Dr. Sinan Ünal'a teşekkür ederim. Başta Uzm. Dr. Mustafa Demirpençe ve Uzm. Dr. Göksel Bengi olmak üzere hayatımın son beş buçuk yılını beraber paylaştığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Saygılarımla;
Dr. Mehmet Muhittin Yalçın

ÖZET:

İki Farklı Büyüme Kriterine Göre Büyüyen Benign Nodüllerin Büyümeyenlerle Sitolojik Karşılaştırması

Dr.Mehmet Muhittin YALÇIN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.

Adres: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları A.D. 35340 İnciraltı/ İzmir

Amaç: Tiroid nodülü erişkinlerde sık görülür. Tiroid nodülünün klinik olarak en büyük önemi %5-10 oranında kanser varlığıdır. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi tiroid nodülünün kanser varlığını araştırmak amaçlı ilk tercih edilen yöntemdir. Biyopsi ile benign oldukları saptanan nodüllerin klinik olarak izlenmesi, büyüme tespit edildiğinde yeniden biyopsi alınması önerilmektedir. Fakat net bir büyüme kriteri belirlenmemiştir. Farklı büyüme kriterleri kullanılarak yapılan çalışmalarda büyüyen nodüllerde kanser için anlamlı bir risk artışı saptanmamıştır.

Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde Ocak 2006 - Haziran 2009 tarihleri arasında uygulanan TİİAB kayıtları geriye dönük olarak incelendi. İkinci bir TİİAB yapılmış olan benign nodüllerin izlemdeki büyümeleri iki farklı büyüme kriteri kullanılarak (en büyük nodül çapında %50 ve ya üzerinde artış, nodülün en az iki çapında -2 mm'den az olmamak üzere- %20 ve ya üzerinde artış) değerlendirildi. Büyüyenlerle büyümeyenlerin sitolojik sonuçları iki farklı kritere göre ayrı ayrı karşılaştırıldı.

Bulgular: İnce iğne aspirasyon biyopsisi yapılan 4217 tiroid nodülden izlem biyopsileri olan benign nodüller incelemeye alındı. İzlemde maximum çapta %50 ve üzerinde artışa göre büyüyenle (n: 43), bu kritere göre büyümeyen (n:136) benign nodüller incelendiğinde aralarında anlamlı sitolojik fark saptanmadı(p:1,00). Benzer şekilde nodülün en az iki çapında -iki mm'den az olmamak üzere %20 ve üzerinde boyut artışı saptanan nodüllerle (n:47), bu kritere göre büyümeyenler (n:70) arasında anlamlı sitolojik fark saptanmadı(p:0,70).

Sonuç: Çalışmada kullanılan iki farklı büyüme kriterine göre benign nodüllerin izlemde büyümesi kanser varlığı için ek risk oluşturmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid nodülü, Büyüme, Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

SUMMARY:

Cytologic Comparison Between Growing and Non-growing Benign Thyroid Nodules Evaluated Using Two Different Growth Criteria

Dr. Mehmet Muhittin Yalçın

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Dokuz Eylul University

Address for correspondence: DEUTF İç Hastalıkları AD Inciralti / İzmir 35340

Aim: Thyroid nodules are frequent in the adult population. They are clinically important because of 5-10% risk of cancer. Thyroid fine needle aspiration biopsy is the first choice for diagnosing cancer in the nodule. It is suggested that biopsy-proven benign thyroid nodules should be followed up clinically and if they grow, re-biopsy should be performed. However, certain growth criteria have not been defined yet. In many studies using different growth criteria, significant risk for cancer in growing thyroid nodules was not demonstrated.

Method: We retrospectively reviewed thyroid fine needle aspiration records of all patients seen in Dokuz Eylül University Hospital between January 2006 and June 2009. Growth follow-up of the nodules which had second thyroid fine needle aspiration biopsy were evaluated using two different growth criteria (at least 50% increase in nodule maximal diameter and at least 20% increase in nodule diameter with a minimum increase in two or more dimensions of at least two millimeter). Cytologic results were compared using two different criteria.

Results: From a total of 4217 thyroid nodules, we evaluated the cytologic results of the benign thyroid nodules which had follow up biopsies. There is no significant difference in cytological results between the growing group (n:43) which have at least 50% increase in maximal nodule diameter and the non growing group (n:136)(p:1,00). Likewise, using the growth criteria of at least 20% increase in nodule diameter with a minimum increase in two or more dimensions of at least two millimeter, there was no significant difference in cytological results between growing (n:47) and non growing (n:70) benign thyroid nodules(p:0,7).

Conclusion: According to two different growth criteria used in our study, growth of a benign nodule is not an additional risk factor for cancer.

Key words: Thyroid nodule, growth, thyroid fine needle aspiration biopsy.

GİRİŞ VE AMAC:

Fizik muayene esnasında ya da tiroid bezi görüntülemeleri esnasında saptanan; tiroid parankimi içinde fakat parankim dokusundan farklı yapıdaki lezyonlar tiroid nodülü olarak adlandırılır. Tiroid nodülleri toplumda sık görülen bir sağlık sorunudur. Elle muayenede %4 oranında saptanırken, ultrasonografi ile saptanma sıklıkları %67'ye ulaşmaktadır.

Tiroid nodüllerinin en büyük klinik önemi %5–10 oranında kanser olma ihtimalidir. Tiroid nodülüne klinik yaklaşım prensipleri bu kanser vakalarını saptayabilmeye yöneliktir. Günümüzde en kolay ve en güvenilir şekilde kanser varlığını araştırmak için tiroid nodülünden ince iğne aspirasyon biyopsisi alınmaktadır.

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) sonucu benign saptanmış nodüllerin periyodik olarak fizik muayene ya da ultrasonografi ile izlenmesi önerilmektedir[1]. İzlem esnasında değerlendirilmesi gereken en önemli parametrelerden birisi de nodülün büyümesidir. Büyüme saptanan benign nodülden kanser varlığını araştırmak için yeniden TİİAB yapılması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda benign nodüllerin bir kısmının doğal izlemlerinde de büyüdüğü gösterilmiştir[2-4]. Fakat farklı çalışmalarda farklı büyüme kriterleri (nodül en büyük çapında %50 ve üzerinde artış, nodül hacminde %15 ve üzerinde artış, nodül hacminde %30 ve üzerinde artış) kullanılmıştır. Benign nodül izlemindeki büyüme kriterinin ne olması gerektiği halen bilinmemektedir. Amerika Tiroid Birliği (ATA) nodülün en az iki çapında -2 milimetreden az olmamak koşulu ile- %20 ve fazla artışı kabul edilebilir bir büyüme kriteri olarak belirlemiştir. Fakat şu ana kadar izlemde büyüyen benign nodüllerde kanser riskinin arttığına dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Bu çalışmada iki farklı büyüme kriteri kullanılarak (en büyük nodül çapında %50 ve ya üzerinde artış, nodülün en az iki çapında -2 mm'den az olmamak koşulu ile- %20 ve ya üzerinde artış) izlemde büyüyen nodüllerin kanser gelişme riskinin büyümeyenlere oranla artıp artmadığının araştırılması planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER:

Tiroid bezi insan vücudundaki hormon salgılayan en büyük bezdir. En önemli görevi tiroid hormonları sentezini ve salgılanmasını sağlamaktır.

Tiroid Bezi Fizik Muayene Bulguları:

Tiroid bezi muayenesi, boyun muayenesi içinde yer almalıdır. Hastanın arkasına geçilir ve her iki el parmakları ile tiroid kıkırdağının altında tiroid bezi hissedilmeye çalışılır. Zayıf insanlarda tiroid bezi normal olarak ele gelebilir. Muayene ile tiroid bezinin boyutları, kıvamı, nodüler yapıya sahip olup olmaması hissedilir. Hastaya yutkunması söylenerek bezin sınırları belirlenmeye ve varsa nodüllerin boyutları anlaşılmaya çalışılır. Yine boyun muayenesi içinde yer alan lenf bezi muayenesi ile de ele gelen lenf bezeleri araştırılır.

Tiroid Nodülü:

Elle muayenede ya da tiroid bezi görüntülemeleri esnasında saptanan; tiroid parankimi içinde fakat parankim dokusundan farklı yapıdaki lezyonlar tiroid nodülü olarak adlandırılır.

Epidemiyoloji:

Tiroid nodülü saptanma sıklığı, tanı metoduna ve ele alınan popülasyona göre değişir. Artan yaş, kadın cinsiyet, iyot yetersizliği, baş-boyun bölgesine radyasyon alma hikayesi tiroid nodülü saptanma riskini arttırmaktadır[5]. Kadınlarda tiroid nodülü erkeklere nazaran daha sık görülmektedir[6]. En azından 70 yaşına kadar yaşla tiroid nodülü sıklığı artmaktadır. Daha ileri yaşlar için yeterli bilgi bulunmamaktadır. İyot yetersizliği, tiroid nodülü görülme sıklığını arttırmaktadır[7]. İyot alımı yetersiz olan toplumlarda iyot alımının az miktarda bile artırılması ile tiroid nodülü sıklığı azalmaktadır[8]. Japonya'da atom bombası sonrası yaşayan kişilerde yapılan çalışmalarda maruz kalınan radyasyon dozu arttıkça tiroid nodülü varlığının arttığı gösterilmiştir. Sigara içenlerde de tiroid nodülü sıklığı artmış bulunmaktadır. Sigaranın metabolitlerinden biri olan tiyosiyanatın tiroid bezinin iyot alımını engellemek yolu

ile guatr ve tiroid nodülü sıklığını arttırdığı düşünülmektedir. Sigara içenlerde nodüller özellikle birden çok olma eğilimindedir[6].

Tiroid nodülleri elle muayenede ya da herhangi bir nedenle yapılan boyun görüntülemesi esnasında saptanabilir.

Fizik inceleme esnasında tiroid parankimi içerisinde tiroid dokusundan farklı sertlikte ele gelen kitleler tiroid nodülü olarak adlandırılır. Whickham çalışmasında elle muayenede tiroid nodülü sıklığı erkeklerde %0,8, kadınlarda %5,3 saptanmıştır[9]. Framingham çalışmasında da elle muayene ile tarama yapılmış ve tiroid nodülü sıklığı % 4,2 saptanmıştır[10].

Boyun bölgesi görüntülemeleri esnasında da tiroid nodülleri saptanabilir. Özellikle ultrasonografi (USG), tiroid nodüllerinin saptanmasında oldukça duyarlı bir yöntemdir. USG'nin yaygın olarak kullanılmaya başlamasından sonra elle muayenede saptanamayan tiroid nodülleri (küçük olmaları ya da yerleşim yerleri nedeni ile), herhangi bir nedenle yapılan boyun USG'si esnasında saptanmaya başlanmıştır. Nitekim USG taraması ile tiroid nodül sıklığı % 30–67 arasında değişmektedir[11, 12].

Tiroid nodüllerinin gerçek sıklığı yapılan otopsi çalışmalarından yararlanılarak belirlenmiştir. Bilinen tiroid hastalığı olmayan kişilerin otopsi sonuçlarında tiroid nodülü sıklığı % 50 olarak saptanmıştır[13].

Tiroid nodülü gelişme insidansı tam olarak bilinmemektedir. Tiroid nodül insidansına yönelik toplum bazlı en önemli çalışmalardan bir tanesi Framingham çalışmasıdır. Bu çalışmada, tiroid nodül insidansı %0.09 olarak saptanmıştır[10].

Patofizyoloji:

Tiroid nodülü nedenleri çok çeşitlidir. Genel olarak kolloid nodüller ve kolloid olmayan nodüller olarak ayrılabilirler.

Kolloid nodüller tüm nodüllerin %50-80'ini oluşturmaktadır. Literatürdeki bu sıklık farklılığı genel olarak iyot alımı ile ilişkilendirilir. İyot alımı yetersiz olan bölgelerde tüm nodüllerin % 80'ine yakını kolloid tipte saptanırken, iyot alımı yeterli olan bölgelerde bu oran % 50'ye düşmektedir. Kolloid nodüller endemik ya da sporadik patogenezli olabilir. Endemik bölgelerde klasik gelişme öncelikle tiroid bezinin diffüz olarak büyümesi, bunu izleyen dönemde bir ya da daha fazla sayıda nodül oluşması şeklinde olmaktadır. Bu bölgelerde diffüz guatr gelişimini takiben ortalama 2 yıl içinde nodülleşmenin başladığı belirlenmiştir. Nodüllerin tek bir hücre dizisinden mi kaynaklandığı yoksa poliklonal yapı mı gösterdiği açık değildir. Endemik multinodüllerde poliklonalite daha ağırlıktayken, sporadik gelişen nodüllerde monoklonalite daha sık gözlenir. Tiroid folliküllerini oluşturan tiroisitler heterojen yapıdadırlar. Her bir hücrenin iyot alım yeteneği ya da tiroksin stimulan hormona (TSH) yanıt derecesi değişkendir. Nodüllerin TSH ve ya başka uyarı faktörlerine hassas olan tiroisit kümelerinin aşırı çoğalması ile meydana geldiği düşünülmektedir. Bir diğer hipotez ise zaman içinde gelişen mutasyonlar sonucu bazı tiroisitlerin otonom çoğalma özelliği kazanmasına bağlı tiroid nodüllerinin oluştuğu şeklindedir. Endemik olmayan bölgelerde nodüler guatr'ın %80'lere varan oranda ailesel özellik göstermesi genetik yatkınlığın da varlığını desteklemektedir.

Follikül içinde bir yandan kolloid salgılanırken bir yandan da kolloid fagosite edilir. Bu dengenin bozulması aşırı kolloid birikmesi ve bu kolloidin büyüyerek kist oluşturması ile sonuçlanır. Tiroid nodüllerinin %1'i kistlerdir ve hemen daima benign özelliktedirler. Bazı solid nodüller içinde erime odaklarının olması nedeni ile kistik ya da kistik-solid karışık nodüller görülebilirler. Bu nodüller kistlerden ayırt edilmeli ve kanser yönünden araştırılmalıdır.

Tiroiditlerde de nodüllere oldukça sık rastlanmaktadır. Artmış olan çevresel büyüme faktörleri, sitokinler ve zaman zaman artan TSH'nin bu nodüllerin gelişmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Daha önce tiroid nodülü nedeni ile operasyon geçirmiş hastalarda da kalan tiroid dokusunda nodül gelişebilmektedir. Bu nodüllerin kalan tiroid dokusunda mevcut olan nodül odaklarından geliştiği düşünülmektedir.

Nadir de olsa tiroid içine kanama sonrasında akut olarak nodül gelişebilir. Kanama genelde TİİAB ya da sert bir tiroid muayenesi sonrası görülebilirse de bazen herhangi bir sebep olmaksızın da görülebilir.

Tiroid bezinden gelişen kanserler ya da tiroid bezine olan metastazlar da nodül oluşumu ile birlikte dir.

Tiroid Nodüllerinin Klinik Önemi:

Tiroid nodülleri ile ilgili en önemli risk tiroid kanseri varlığıdır. Tiroid nodüllerinin % 5-10'unda tiroid kanseri saptanmaktadır[5, 14]. Tiroid nodüllerinde tiroid kanseri gelişme riski; erkek hastada, ileri yaşta, radyasyon maruziyeti varsa, ailede tiroid kanseri hikayesi varsa artmaktadır[5]. Tiroid nodülüne yaklaşım prensipleri nodülün kanser olma olasılığını saptamak üzerine kurulmuştur.

Tiroid nodülleri genelde bulgu vermezlerse de özellikle büyük boyuttaki nodüller çevre dokuya bası oluşturarak nefes darlığı, horlama, yutma güçlüğü, ses kısıklığı ya da seste kalınlaşmaya yol açabilir. Genellikle ağrı beklenmez, fakat nadiren nodül içine kanama, subakut tiroidit, tiroid absesi, anaplastik tiroid kanseri ya da lenfoma gibi hızlı büyüyen tümörler nedeni ile tiroid nodülünde ağrı olabilir.

Tiroid nodüllerinin otonomi kazanması sonucu hasta hipertiroidizm kliniği ile gelebilir. Otonom tiroid nodüllerinin kanser olasılığı oldukça düşüktür(%0.34)[15]. Otonom nodül saptanması halinde hipertiroidinin tedavisi açısından radyoaktif iyot ya da cerrahi tedavi seçenekleri düşünülebilir.

Özellikle büyük yüzeysel nodüller boyun bölgesinde estetik rahatsızlığa neden olabilir.

Tiroid Nodülü-Kanser İlişkisi:

Tiroid Nodülü-Kanser İlişkisinde Göz Önüne Alınması Gereken Epidemiyolojik Parametreler:

Bir tiroid nodülünde kanser saptanma olasılığı, hastanın ve nodülün özelliklerine göre değişebilmektedir.

Yaşla beraber tiroid kanser sıklığı artmaktadır. Aynı zamanda yaşla beraber tiroid nodülü sıklığı da artmaktadır. Genel olarak 20 yaşından küçük ve 60 yaşından büyük hastalarda saptanan tiroid nodüllerinin kanser olma olasılığı diğer yaş gruplarına göre daha yüksektir. Kadınlarda tiroid kanseri daha çok görülmesine karşın, tiroid nodülü olan erkeklerde tiroid kanseri olma olasılığı daha yüksektir. Tiroid kanseri açısından aile öyküsü (Multipl Endokrin Neoplazi 2A (MEN2A), Multipl Endokrin Neoplazi 2B (MEN2B), ailesel medüller tiroid kanseri (FMC) ya da ailesel medüller dışı differansiye tiroid kanseri), nodülün kanser olma ihtimalini artırır. Önceki yıllarda bazı benign hastalıklar ve ya Hodgkin Hastalığı (HD) için kullanılan radyoterapi (RT), tiroid bölgesini kapsamaması halinde tiroid kanser sıklığını arttırmaktadır. Benzer olarak Çernobil kazası sonrası bölgede nükleer etkilenmeye maruz kalan çocuklarda ileri yıllarda tiroid kanser sıklığı artmıştır. Kemik iliği naklinde tüm vücut ışınlaması yapılan kişiler de tiroid kanseri gelişimi açısından risk altındadır[16]. Hastanın ses kısıklığı ya da sesinde değişiklik olması, fizik muayenede vokal kord paralizisi saptanması, lateral servikal lenf nodlarının saptanması ya da nodülün çevre dokuya yapışık halde hareketsiz olması da nodüllerin kanser olma riskini arttırmaktadır. İyot alımı ile tiroid kanser sıklığı değişmemekte, kanserin tipi değişebilmektedir. Özellikle iyot desteği yapılan ülkelerde iyot desteği öncesi ve sonrası yapılan çalışmalarda, papiller kanserin folliküler kansere oranı iyot desteği ile artmaktadır[17]. Genel kanı iyot durumu ile kanser sıklığının değişmediği lehine olsa da bazı çalışmalarda aksi sonuçlar bulunmuştur[18].

Tiroid Nodülü-Kanser İlişkisinde Göz Önüne Alınması Gereken Ultrasonografik Bulgular:

USG, tiroid nodüllerini saptamada en hassas yöntemdir. USG ile tiroid nodülünün boyutları, yapısı (kistik, solid ya da karışık), ekojenitesi (hipoekoik, izoekoik, hiperekoik), kalsifikasyon varlığı (mikrokalsifikasyon, kaba kalsifikasyon), halo varlığı, kenar

düzensizliği, kanlanması, kıvamı dışında tiroid bezi boyutları, tiroid parankiminin yapısı, boyundaki lenf bezleri de değerlendirilmektedir. USG, elle muayenede soliter tiroid nodülü saptanan hastaların yarısına yakınının takip ve tedavi şeklini değiştirebilmektedir[19]. USG'nin yapan kişiye göre değişkenlik gösteren, subjektivitesi yüksek bir test olması nedeni ile tiroid nodülü değerlendirmesinin deneyimli ellerde yapılması testin kanser öngörme değerini arttırmaktadır.

ATA'nın 2006 yılına ait tiroid nodülü olan hastaya yaklaşım kılavuzunda 10–15 mm ve daha büyük nodüllerden TİİAB yapılması önerilmektedir[20]. Fakat son dönemde yapılan çalışmalarda bir santimetreden küçük nodüllerde de kanser riski bir santimetreden büyük nodüllerle benzerdir[21]. Bir santimetreden küçük nodüllerde saptanan tiroid kanserleri de tanı anında kapsül invazyonu hatta uzak metastaz yapabilirler[22]. Bu nedenle ATA'nın yeniden gözden geçirilmiş tiroid nodülü olan hastaya yaklaşım kılavuzunda, hikâyesinde tiroid kanseri açısından şüpheli özellikler gösteren hastaların beş milimetrenin üzerindeki tiroid nodüllerinden biyopsi alınması önerilmektedir[1]. Dört santimetreden büyük nodüllerde kanser riski diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Yine bu grupta TİİAB'nin yalancı negatiflik oranı da yüksektir[23].

Tiroid nodülleri kistik yapıda, solid yapıda ya da kistik ve solid karışık halde bulunabilir. Nodüllerin önce solid olduğu, zaman içinde kistik nekroz ya da kanama alanları geliştiği varsayılmaktadır[24]. Nodülün kistik içeriği ne kadar fazla ise benign olma olasılığı o kadar yüksektir. Daha çok kistik nodüllerde gözlenen, kolloid kristal varlığını gösteren kuyruklu yıldız artefaktlı noktasal hiperekojen odaklar genellikle benign nodüllerde görülmektedir..

Tiroid parankiminden daha yoğun eko sinyali veren nodüller hiperekoik, daha az eko sinyali veren nodüller ise hipoekoik olarak sınıflandırılırlar. Genel olarak hiperekoik nodüllerin kanser riski hipoekoik nodüllere göre daha düşüktür.

Benign tiroid nodülleri daha çok tiroid parankimine paralel planda yerleşmiş, eliptik şekildedirler. Aksine malign lezyonlar daha sert ve yoğun yapıları nedeni ile ön-arka

doğrultuda büyüme eğilimi göstermekte, bu da nodülün yuvarlak şekil almasına neden olmaktadır.

Benign nodüller genelde düzenli kenarlı oluşumlar iken malign lezyonlarda hücrelerin kontrolsüz ve düzensiz çoğalmaları nedeni ile nodülde kenar düzensizliği veya köşelenmeler izlenebilir[25]. Papiller kanser çoğunlukla kapsülsüz olup çevre dokuya invazyon yapma eğilimindedir.

Nodülü çevreleyen hipoekoik çizgilenme halo olarak isimlendirilir. Halonun genel olarak nodül etrafında çevre dokuya komprese olmuş damarsal yapılar, bağ dokuları veya kronik inflamatuvar infiltratların ultrasonografik görüntüsü olduğu düşünülür. Benign nodüllerde genel olarak tüm nodülü saran ince bir hipoekoik halo görülür. Malign nodüllerin de bir kısmında tariflenen tarzda halo izlense de aşırı kalın halo ya da halonun aralıklarla kesintiye uğraması nodülün malign olma olasılığını akla getirmelidir.

Nodül içerisinde birkaç şekilde kalsifikasyonlar tanımlanabilir. Bunlar, birkaç milimetreyi bulan kaba kalsifikasyonlar, iki milimetreden küçük mikrokalsifikasyonlar, nodülü çepeçevre saran “yumurta kabuğu” kalsifikasyonlardır. Kaba kalsifikasyonlar nodül içerisinde akustik gölgelenmeye yol açan kalsifikasyonlardır. Distrofik kalsifikasyona bağlı geliştikleri düşünülmektedir. Genellikle benign lezyonlarda görülmelerine rağmen papiller kanserde santrale toplanmış halde bulunabilir ya da medüller kanserde amiloid birikimlerin ikincil kalsifikasyonları benzer görüntüye yol açabilirler. Kalsifikasyonlar zaman zaman nodülü çepeçevre sararak, yumurta kabuğu kalsifikasyonu adı verilen görünüme neden olur, benign bir bulgu olarak kabul edilirler. Mikrokalsifikasyonlar ise nodül içerisinde akustik gölgelenmeye yol açmayan iki milimetreden küçük kalsifikasyonlardır. Bu görünümü “Psammoma cisimcikleri”nin yarattığı düşünülmektedir. Mikrokalsifikasyon varlığı nodülün malign olabileceğine dair ipucu verir[26].

Nodülün çevresel kanlanması benign nodülü düşündürürken, merkezden kanlanan nodüllerde malignite olasılığı daha yüksektir[21]. Nodül çevresinde dairesel ve bunlardan ayrılarak nodülün merkezine uzanan dallar içeren “araba tekerleği” görüntüsü folliküler neoplazilerde görülebilir.

Son zamanlarda gelişmiş ultrasonografik yöntemler ile nodülün kıvamı ölçülebilir hale gelmiştir. Elastografi adı verilen bu teknik ile nodüller sertlik-yumuşaklığına göre sınıflandırılabilir. Özellikle TİİAB sonucu kuşkulu sitoloji olan nodüllerde yapılan çalışmalarda elastografide sert saptanan nodüllerde %100'e yakın oranda kanser saptanmıştır[27].

Tiroid bezinde bir ya da birden fazla nodül olması kanser riskini değiştirmemektedir[18, 28-30]. Multinodüler guatrarda her bir nodül malign potansiyel açısından ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Tiroid Nodülü-Kanser İlişkisinde Göz önüne Alınması Gereken Sintigrafik Bulgular:

Tiroid nodüllerinin hormon aktivitesine göre sintigrafide hiperaktif (sıcak), hipoaktif (soğuk) ya da normoaktif (ılık) olarak görülebilirler. Hiperaktif nodüllerin kanser olasılığının oldukça düşük olduğu bilinmektedir (<%1). Normoaktif ve hipoaktif nodüllerde ise kanser oranı %5–20 arasında değişmektedir.

Tiroid Nodülü-Kanser İlişkisinde Göz önüne Alınması Gereken Biyokimyasal Bulguları:

Serum TSH düzeyinin normal aralığın üst yarısında ya da normalden yüksek olması ile tiroid nodülünün malign olma olasılığı artar. Bu bulgu TSH'nin tiroid bezi için bir büyüme faktörü olması, artmış düzeylerinin de kanser hücre gelişimini tetikleyebileceği hipotezi ile açıklanabilir[31].

Serum kalsitonin düzeyi yüksek olan hastaların tamamında tiroid medüller kanseri saptanmıştır[32]. Bu nedenle bazı araştırmacılarca medüller tiroid kanseri şüphesi olan her hastaya kalsitonin ölçümü yapılması önerilmektedir. ATA, nodülü olan her hastaya kalsitonin ölçülmesinin lehinde ya da aleyhinde öneride bulunmamaktadır.

Rastlantısal Saptanan Tiroid Nodülü- Kanser İlişkisi:

Herhangi bir nedenle yapılan boyun ultrasonografisi esnasında saptanan tiroid nodüllerinin kanser olma ihtimali % 10–15 civarındadır[20, 33]. 2-F18 Floro - 2 - deoksi - D

– glikoz ile Pozitron Emulsiyon Tomografisi (FDG-PET) ile rastlantısal saptanan tiroid nodüllerinde kanser oranı ise %14–50 arasında bulunmuştur[34-37]. Tiroid bezinde fokal olarak FDG-PET tutulumu olan hastalarda genellikle primer tiroid kanserlerine rastlanırken, tiroid bezinin metastatik lezyonlarına pek rastlanmamaktadır. Bu nedenle bu lezyonlardan ince iğne aspirasyon biyopsisi alınması önerilmektedir. Sestamibi görüntülerinde fokal olarak sıcak görüntülenen tiroid nodüllerinin de yüksek kanser riski olduğu bilinmektedir[38-40]. Bu lezyonlar ultrasonografik olarak bir nodüle karşılık geliyorsa, bu nodülden biyopsi alınması önerilmektedir. Özellikle kanser metastazı taramaları için çekilen Bilgisayarlı Tomografi (BT) ya da Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'lerde sıklıkla tiroid nodüllerine rastlanmaktadır. Bu nodüllerin kanser riski % 10'a kadar çıkmaktadır. Bu lezyonların ultrasonografik değerlendirilmesinin yapılması ve izlem planının ultrasonografik verilere göre çizilmesi önerilmektedir[41].

Tiroid Nodüllerine Klinik Yaklaşım:

Tiroid nodülüne klinik yaklaşım prensipleri, nodülün kanser olasılığını belirlemeye yöneliktir. Tiroid nodülü saptanmış hastalarda TSH düzeyi bakılması önerilmektedir. TSH düzeyi baskılı hastalarda nodülün otonomisini belirlemek amacı ile tiroid sintigrafisi çekilmelidir. Tiroid nodülü sintigrafide hiperaktif (sıcak) saptanmış ise klinik bulgular aksini desteklemedikçe kanser olasılığı düşüktür, bu nedenle ileri sitolojik inceleme gereksizdir. TSH düzeyi normal ya da yüksek saptanmış hastalarda tiroid bezi ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. Ultrasonografi sonuçlarına göre nodülün sitolojik inceleme gerekliliği değerlendirilmelidir. Tablo 1'de klinik ve ultrasonografik bulgulara göre TİİAB için önerilen eşik nodül boyutları özetlenmiştir.

Tablo 1. ATA tiroid nodülü ve diferansiye tiroid kanserine yaklaşım 2009 kılavuzunda klinik ve ultrasonografik bulgulara göre TİİAB için önerilen eşik nodül boyutları

Nodülün ultrasonografik ya da klinik özellikleri	TİİAB için önerilen eşik nodül boyutu
Hikayede yüksek risk saptanan nodülde*	
Şüpheli ultrasonografik görünüm varsa**	>5 mm
Şüpheli ultrasonografik görünüm yoksa	>5 mm
Anormal servikal lenf nodu varsa	Tümüne***
Mikrokalsifikasyonlar varsa	≥10 mm
Solid nodül	
Hipoekoik yapıda ise	>10mm
İzoekoik ya da hiperekoik ise	≥10–15 mm
Solid ve kistik komponent içeren karışık nodülde	
Şüpheli ultrasonografik görünüm varsa	≥15–20 mm
Şüpheli ultrasonografik görünüm yoksa	≥20 mm
Süngerimsi nodül ise	≥20 mm****
Saf kistik nodül ise	Biyopsi gerektirmez

* Hikayede yüksek risk: bir ya da daha fazla birinci derece akrabasında tiroid kanseri öyküsü bulunmak, çocuklukta dışarıdan ışın RT alma öyküsü bulunmak, çocukluk ya da ergenlik döneminde iyonize radyasyona maruz kalmak, tiroid kanseri patolojisine sahip hemitiroidektomi öyküsü olmak, PET görüntülemesinde tiroide artmış FDG tutulumu saptanmış olmak, MEN2/FMTC ilişkili RET protoonkogen mutasyonu olması, kalsitonin>1000 pg/ ml olması

** Şüpheli ultrasonografik bulgular: mikrokalsifikasyonlar, hipoejojenite, nodüler kanlanma artışı, sınırların infiltratif olması, transvers görüntüde yüksekliğin genişlikten fazla olması

***tiroid nodülü yerine lenf nodundan da ince iğne biyopsisi alınabilir

**** biyopsi almadan ultrasonografik izlem de bir alternatif olabilir

Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi:

TİİAB Tanımı ve Yapılışı:

Tiroid nodüllerinden ince iğne biyopsisi ile örnek alınmaya başlaması; tiroidektomiye giden hasta sayısını yarı yarıya azaltmış, kanseri öngörmeyi iki kat arttırmış, bu nedenle de sağlık harcamalarını azaltmıştır. Bu nedenlerden dolayı ATA ve Avrupa Endokrinoloji Cemiyeti TİİAB'yi ilk tanı metodu olarak önermektedir.

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi tiroid nodülü içerisine palpasyon ya da ultrasonografi kılavuzluğunda 25–27 g iğne ile girilerek yapılır. Nodülün içine girildiğinde 2-5 saniye ileri-geri hareketlerle aspirasyon yapılmalıdır. Her nodül için bu işlem 2–5 kez tekrarlanmalıdır[42]. Eğer nodül karışık yapıda ise (solid ve kistik içeriğe sahipse) nodül içerisindeki solid alanlardan örnekleme yapmak gerekir. Ultrasonografik olarak kanser şüphesi taşıyan nodül varsa (hipoekojenik yapıdaki, mikrokalsifikasyon içeren, düzensiz sınırlı, hipoekoik halosu bulunmayan, nodül içi kanlanması artmış olan, transvers ölçümde yüksekliği genişliğinden fazla olan nodül) bu nodülden TİİAB yapılmalıdır. Tiroid bezinde birden çok, birbirine benzer, benign karakterde nodül varlığında; boyut olarak en büyük nodülden biyopsi alınır. Farklı karakterde bir nodül eşlik ediyorsa, bu nodül de örneklenmelidir. Alınan materyalle hızlı inceleme için direkt yayma yapılabilir, bir kısmı havada kurutulurken bir kısmı da alkolle sabitlenir. Hızlı incelemenin yeterlilik oranını % 20 oranında arttırdığı gösterilmiştir[43].

Palpasyonla ya da ultrasonografi kılavuzluğunda TİİAB yapılabilir. Palpasyonla düşük maliyetle ve ek cihaza gereksinim olmadan biyopsi yapılabilir. USG ile ise muayenede ele gelmeyen ek nodüller saptanabilir, nodüllerin ultrasonografik özellikleri belirlenebilir, eşlik eden lenf nodu değerlendirmesi yapılabilir. Tablo 2'de günümüzde daha sıklıkla ultrasonografi eşliğinde biyopsi yapılmasının nedenleri özetlenmiştir.

Tablo 2. Ultrasonografi Kılavuzluğunda TİİAB'nin gerekçesi

Palpe edilemeyen nodüllerden biyopsi almak için
%25'den fazla oranda kistik içeriğe sahip nodüllerden aspirasyon yapmak için
Posterior yerleşimli nodüllerden biyopsi almak için
Önceki İİAB sonucunda yeterli materyal elde edilememişse biyopsiyi tekrar ederken
Nodülün lokalizasyonu hakkında daha net bilgiler verir, <ul style="list-style-type: none">• Direkt görüntüleme ile hedeflenen nodülden biyopsi alındığını kesin olarak değerlendirmek• aspirasyon öncesi ayrı bir nodül varlığından emin olmak• İğneyi boyundaki kritik bölgelere batırmaktan sakınmak

Sitolojik Sınıflandırma:

TİİAB'ler konusunda deneyimli bir sitopatolog tarafından değerlendirilmelidir. Sitolojik sınıflandırma çeşitli şekillerde yapılmaktadır (Tablo 3).

ATA'nın 2006 yılı önerilerine göre tiroid ince iğne aspirasyonu benign, kuşkulu, malign, yetersiz sitoloji olarak sınıflandırılır.

Kist içeriği yoğun olan, solid bileşeni olmayan tiroid nodüllerinde belirli bir yeterlilik sınırı aranmazken solid içeriği olan nodüllerde en az iki aspiratta, en az 10 hücre içeren 6 hücre grubunun varlığı materyalin yeterliliği için gereklidir[5, 44]. TİİAB'lerinin yetersiz gelme olasılığı %5–21 arasındadır[45]. Palpasyonla yapılan TİİAB ile USG kılavuzluğunda TİİAB kıyaslandığında, USG kılavuzluğunda yapılan TİİAB'lerde yetersiz materyal gelme olasılığı daha düşüktür[46]. %50'den fazlası kistik yapı içeren karışık yapıdaki nodüllerde, posterior yerleşimli nodüllerde, ya da bir santimetreden küçük nodüllerde palpasyonla yapılan TİİAB'nin yetersiz gelme olasılığı daha yüksektir[47, 48]. Yetersiz materyal durumunda biyopsi USG kılavuzluğunda tekrarlanmalıdır. Tekrarlanan biyopsilere rağmen yetersiz materyal saptanması halinde cerrahi olarak nodülün çıkarılması önerilmektedir[1].

Tablo 3. Farklı derneklerin İİAB için önerdikleri sınıflamalar ve yılları

Öneren	Öneri Yılı	Önerilen sınıflama
Amerika Tiroid Derneği	2006	1)Yetersiz 2)malign 3)Kuşkulu <ul style="list-style-type: none">• neoplazi kuşkusu• karsinom kuşkusu 4)benign
Amerika Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE)	2006	1)Benign 2)Malign ya da kuşkulu 3)Foliküler neoplazi 4)Tanısal olmayan
Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI)	2007	1)Benign 2)Önemi belirsiz folliküler lezyon 3)Neoplazm <ul style="list-style-type: none">• Folliküler neoplazm• Hurthle hücreli neoplazm 4)Malignite için kuşkulu 5)Malign 6)Tanısal olmayan
Amerika Tiroid Derneği	2009	1)Yetersiz 2)Malign 3)Papiller tiroid kanseri için kuşkulu 4)Belirsiz <ul style="list-style-type: none">• Folliküler neoplazm• Hurthle hücreli neoplazm 5)Benign

Hücrel atipi içermeyen yaymalar, benign olarak değerlendirilir. Benign sitoloji; nodüler guatr, multinodüler guatr, kolloid guatr, Hashimoto tiroiditi'ni kapsar. Benign sitoloji kanser açısından düşük riski temsil eder. Benign sitolojik sonucunun yalancı negatiflik oranı

%0,7- 4 olarak saptanmıştır[49, 50]. Büyük nodüllerde (özellikle >3cm) yalancı negatiflik oranı daha yüksektir[51]. Yalancı negatiflik palpasyonla yapılan TİİAB'lerde ultrasonografi kılavuzluğunda yapılanlara kıyasla daha yüksek oranda saptanmıştır[52].

Hücrel atipi içeren fakat kanser için tanısal olmayan sitolojiler kuşku sitoloji olarak tanımlanır. Folliküler neoplazi için kuşku sitolojiler folliküler adenom ya da folliküler kansere bağlı olabilir. Bu iki durum sitolojik olarak ayrılamaz çünkü folliküler kanser ancak kapsül ya da damar invazyonu olduğunda tanımlanabilir. Folliküler neoplazilerin %20-30 kanser riski vardır. Mikroskopisinde arka planda az miktarda kolloid varlığında tekdüze follikül hücre popülasyonu gözlenir. Hücreler üç boyutlu gruplar ve mikrofolliküller oluşturacak şekilde dizilmişlerdir. Mikrofollikül varlığı, folliküler neoplazi için tanısaldir. 15'den az sayıdaki hücrenin, bir halkanın en az üçte ikisini çevreleyecek şekilde sıralanmasına mikrofollikül adı verilir. Hücrelerde nükleer birikim ve üst üste binme dikkat çeker. Bazı hücrelerde nükleer atipi gözlenirse de bu kanser lehine değerlendirilmemelidir, zira folliküler adenomlarda da nükleer atipi gözlenebilmektedir. Daha önce yapılmamışsa bu nodüllerin sintigrafisi çekilmeli, nodül hiperaktif değilse lobektomi ya da tiroidektomi düşünülmelidir. Çünkü bu nodüllerin malignite riski yüksektir.

Eozinofilik sitoplazmaya, belirgin bir çekirdekçik yapısına sahip genişlemiş, yuvarlak çekirdeğe sahip follikül hücrelerine Hurthle hücreleri (HH) adı verilir. Bu hücreler sitoplazmayı dolduran birçok genişlemiş mitokondriye sahiptirler. İmmünohistokimyasal olarak bakıldığında bu hücrelerin tiroglobulin salgıladığı, kalsitonin salgılamadığı görülmüştür. HH herhangi bir tiroid patolojisine özgün değildir. Nodüler guatr, kronik lenfositik tiroidit, uzun süreçli hipertiroidizm, yaşlı kişilerin tiroid dokusu ve daha önce boyun bölgesine radyasyon almış hastaların tiroidleri gibi benign durumlarda da görülebilirler. Bu gibi durumlarda HH çoğunlukla birkaç follikülü etkileyen az sayıda hücreden oluşmaktadır. Az miktarda kolloid zemininde sadece HH'nin görülmesi, Hurthle hücreli neoplazisi (HHN) olarak tanımlanır. Bu hücreler tek sıra halinde, folliküler gruplar halinde ya da dağınık olarak bulunabilirler. Etrafa dağınık halde bulunan HH; Hurthle hücreli adenomdan ziyade Hurthle hücreli kanserde gözlenirse de bu bulguya daha çok beklemiş materyallerde rastlanır. Hücrel atipiyeye sık olarak rastlanır. HHN saptanan nodülün boyutu büyükse (>4cm) kanser

olma olasılığı yüksektir[53, 54]. HHN saptanmış ise sintigrafiye gerek duyulmaz. Lobektomi ya da tiroidektomi önerilir.

2009 yılında gözden geçirilmiş tiroid kanser kılavuzunda yukarıda bahsedilen folliküler neoplazi (FN) ve HHN “belirsiz sitoloji” adı altında ayrı bir grup olarak sınıflandırılmış ve “kuşkulu sitoloji” sınıfından çıkarılmıştır. Bahsedilen belirsiz sitolojiye sahip nodüllerin kanser riski % 15-25’tir.

Eğer sitolojik bulgular herhangi bir kanser türü için tanısal özellikler taşıyorsa malign sitoloji olarak sınıflandırılır. Bu grupta yalancı pozitiflik oranı %1’den azdır. Malign sitolojiye sahip nodüllerin yüksek kanser oranı nedeni ile cerrahi olarak çıkarılması önerilmektedir[1]. Primer tümör çapı 1–1,5 cm’den büyükse, kontralateral tiroid nodülü varsa, lenf nodu ya da diğer organ metastazları varsa, boyuna RT öyküsü varsa, birinci derece akrabasında differansiye tiroid kanseri öyküsü varsa total ya da totale yakın tiroidektomi önerilir[1].

Papiller tiroid kanseri hücrelerin çekirdek yapısına göre tanı alır. Çekirdek uzamış, membranı kalınlaşmış, kromatini şeffaflaşmış, oluklar ve inklüzyonlar içermektedir. Çoğu vakada oluklar çekirdeğin uzun aksına paralel uzanır. Çekirdek içi inklüzyonlar tamamen şeffaf değil, sitoplazmaya benzer renktedirler. Çekirdek içi oluk ve inklüzyonlar Hashimoto hastalığı, nodüler guatr, Hurthle hücreli tümörler, medüller kanserde de görülebilirler.

Medüller tiroid kanseri tüm tiroid kanserlerinin %10’unu temsil eder, C hücrelerinden köken alır. Hücreler tek tek ya da gevşek olarak bağlanmış gruplar halinde bulunur. Eozinofilik granüler sitoplazmaya sahiptir. Çekirdek çoğu zaman eksantrik yerleşimlidir, bu da hücreye plazma hücrelerine benzer görünüm verir. Kromatin nöroendokrin tümörlerdekine benzer olarak tuz- biber görünümündedir.

Anaplastik kanserlerde, epiteloid ya da içsi tümör hücreleri ve osteoklast benzeri hücreler belirgin nükleer atipi içerir halde bulunurlar. Arka planda nekroz ve inflamasyon görülür. Bazen nekroz ve skleroz o kadar fazla olur ki materyal yetersiz sanılabilir. İmmünohistokimyasal olarak tiroglobulin negatif ve vimentin pozitif olarak boyanırlar.

Kontraendikasyon ve Komplikasyonlar:

TİİAB kontraendikasyonları oldukça azdır. Hastanın uyum problemi olması ya da ciddi kanama diatezi olması TİİAB yapılmasına engel olacaktır. Bu durumlarda işlem öncesi gerekli bölümlere danışılması gerekmektedir.

TİİAB'den sonra en sık ağrı ve küçük hematom gibi kendi kendini sınırlayan komplikasyonlar görülür[55]. Masif hematom, enfeksiyon ve tümör yayılımı oldukça nadir görülen komplikasyonlardır. Küçük boyutta iğne kullanımı, gerektiğinde lokal anestezi kullanımı, ultrasonografi kılavuzluğunda biyopsi alınması TİİAB'ye bağlı ağrıyı azaltmaktadır. Düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanan hastalarda hematom riskini azaltmak için işlemden sekiz saat önce tedavinin kesilmesi gerekmektedir. Tedavi dozunda heparin ve ya warfarin alan hastalarda TİİAB yapılması tartışmalıdır[56, 57]. Asetil salisilik asit ya da klopidogrel gibi antiagregan tedavi alan hastalarda işlem öncesi 3–5 gün önce tedaviyi kesmek gerekmektedir[58].

Her ne kadar biyopsi işlemi basit ve komplikasyonları oldukça az olsa da doğru yerden yeterli örnek alabilmek ve alınan örneği uygun hazırlayabilmek adına işlem bu konuda eğitilmiş ve tecrübeli personel tarafından yapılmalıdır[59].

Tiroid Kanseri:

Tiroid kanserleri iyi differansiye tiroid kanserleri (papiller ve folliküler kanserler), medüller tiroid kanseri, anaplastik kanser, primer tiroid lenfoması ve metastatik lezyonlar olarak sınıflandırılabilirler.

Papiller Tiroid Kanseri:

Papiller kanserler tüm tiroid kanserlerinin % 75-80'ini oluşturmaktadır. Yaşla sıklığı artmakta, 70 yaşından sonra azalmaktadır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Boyun bölgesine RT alanlarda ya da herhangi bir nedenle dış radyasyona maruz kalanlarda sıklığı artmaktadır. İyot eksikliği olan bölgelerde iyot eksikliği olmayan bölgelere göre daha

az görülmektedir. İyot eksikliği olan bölgede iyotlama politikaları sonrası papiller tiroid kanseri sıklığı artmaktadır.

On milimetreden küçük papiller kanserlere mikrokarsinom adı verilir. Büyük bölümü rastlantısal olarak saptanan tümörlerdir. Üçte biri multisentrik iken %27 oranında da lenf nodu metastazı ile birlikte dir. Mikropapiller kanserin doğal seyri tam olarak bilinmemektedir. Çoğu sessiz olarak devam eder. Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.)'de 'de otopsi çalışmalarında mikropapiller kanser sıklığı % 13 olarak bulunmuştur[60]. Mikropapiller kanserlerin çok küçük bir kısmı agresif seyreder. Bu hasta grubunu saptamak için ultrasonografik olarak nodülün değerlendirilmesi ve multifokal kanser, servikal lenf nodu metastazı, tiroid dışına yayılımı düşündürülen bulguların araştırılması gerekmektedir.

Papiller kanserler tek odakta saptanabildikleri gibi birden çok odakta da saptanabilirler. %25 olarak multisentrik papiller kanserlere rastlanabilir. Multisentrisite tiroid bezi içindeki lenfatik yayılım sonucu olabileceği gibi ayrı ayrı gelişen birincil kanserler sonucu da görülebilir.

Papiller tiroid kanserleri tiroid nodülü olarak görülürler. Genelde herhangi bir semptom vermezler. Çok ilerlemiş olgularda tiroid dışına yayılım nedeni ile dispne, ses kısıklığı, yutma güçlüğü gibi semptomlar görülebilir. Nodül fizik muayenede sert ya da yumuşak kıvamda olabilir. Sert olması papiller kanseri düşündürür, fakat yumuşak olması papiller kanser olasılığını dışlamaz. Kanser kapsül dışına invazyon yapmamışsa, fizik muayenede hareketli bir nodül olarak hissedilir. Yavaş büyüyen bir kanserdir. Büyüme hızı agresif alt tipler dışında yılda 1–2 mm'yi geçmez. Ultrasonografik olarak genellikle solid ya da baskın olarak solid yapıda ve hipoekojenik bir nodül olarak görülür. Çoğunlukla çevre dokuya yayılımı nedeni ile düzensiz sınırlara sahip ve artmış damarlanmaya sahip olarak görünürler. Mikrokalsifikasyonlara da sıkça rastlanır[61]. Farklı alttiplerinin farklı özellikleri vardır (Tablo 4).

Tablo 4. *Papiller tiroid kanseri alt tipleri, özellikleri ve görülme yüzdeleri*

Klasik tip	Genelde kapsülsüzdür Prognozu iyidir	%70
Foliküler tip	Psammom cisimlerinin varlığı folliküler kanserden ayırımını yapar Prognozu iyidir	%10
Enkapsüle tip	Prognozu iyidir	%10
Tall hücreli tip	Hızlı büyür Tiroid dışı yayılım sıktır Prognoz, klasik tipe göre kötüdür	%4
Diffüz sklerozan tip	Yoğun skleroz ve bol psammom cismi içerir Erken lenf düğümü ve akciğer metastazı	%3
Diğer(silindirik hücreli, şeffaf hücreli tip, insular tip, lipamatöz tip, trabeküler tip)	Özellikle silindirik tipin prognozu oldukça kötüdür.	%1

Papiller tiroid kanserleri lokal invazyon, lenfojen ya da hematojen yolla yayılabilirler. En sık tercih ettiği yayılma yolu lenfojen metastazdır. Lenfojen metastazlar öncelikle aynı taraf servikal lenf nodlarına, ardından karşı taraf servikal lenf nodlarına olur. En sık uzak metastaz yaptığı organ akciğerlerdir. Lokal invazyon agresif alt tiplerde ve nodül kapsülüne yakın yerleşim gösteren kanserlerde sık görülür. Hematojen yayılım %7 oranında görülür. En sık akciğer, beyin ve kemik dokuya yayılır.

Papiller kanserlerin prognozu gayet iyidir. Lokal hastalık durumunda 10 yıllık yaşam %100 iken, uzak metastazı olan olgularda bile %80'nin üzerindedir. 60 yaş üstünde daha agresif seyredir. Mikroskobik lenfatik metastazlar prognoz üzerine etkili değil iken çevre dokulara yayılım olumsuz prognostik belirteç olarak görülmektedir.

Foliküler Tiroid Kanseri:

Tüm tiroid kanserlerinin %10-20'sini oluştururlar. Kadınlarda erkeklere nazaran daha sık görülürler. Yaşla birlikte sıklığı artarken 40-50 yaşlarda insidansı en yüksektir. İyot eksikliği olan bölgelerde sıklığı daha fazladır.

Foliküler kanserler de ağrısız, genellikle hareketli nodüller şeklinde kendini gösterir. Ultrasonografide genellikle izoekoik ya da hiperekoik olarak görülürler. Kalın, düzensiz bir haloya sahiptir. Genellikle mikrokalsifikasyonlar içermezler[61]. Doppler USG'de merkezi kanlanma paterni görülebilir. İyotu kullanabilen hücreler içermesine karşın normal tiroositlere nazaran iyot alımı daha azdır. Bu nedenle sintigrafide ılık ya da soğuk görülürler.

Foliküler kanserler çoğunlukla monoklonal kökenlidir. Basamaklı bir gelişim süreci sonrasında kanserin ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu görüş folliküler adenomların bir süre sonra farklılaşarak folliküler kansere yol açabileceğini savunur. Fakat şu an itibari ile elimizde bu görüşü destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Histopatolojik olarak minimal invaziv ve yaygın invaziv olarak ayrılabilir. En sık minimal invaziv tipi görülür. Minimal invaziv tipini folliküler adenomdan ayırmak zordur. Folliküler adenomdan ayırımı için kapsül ya da damar invazyonu gösterilmelidir. Genelde kapsüllüdür, bu nedenle enkapsüle tip olarak adlandırılır. Prognozu oldukça iyidir Yaygın invaziv tipi ise erken uzak metastaz yapması ile karakterizedir.

Yaygın invaziv tipte daha sık olmakla birlikte folliküler kanserler hematogen yolla uzak metastaz yapabilirler. En sık akciğer ve kemik; daha az sıklıkta da beyine yayılım görülebilir. Lenfatik metastazlar daha seyreklerdir.

Dünya Sağlık Örgütü, Hurthle hücreli kanseri folliküler tiroid kanseri içinde sınıflandırmıştır[62]. Hurthle hücreli kanser tanısı koyabilmek için Hurthle hücrelerinin artmış olması yanında damarsal ya da kapsüler invazyon gösterilmelidir. Hurthle hücreli kanserler, diğer folliküler kanserlerden daha agresif seyrederler ve tedaviye yanıtları daha azdır. Radyoaktif iyot tedavisine dirençlidirler.

Medüller Tiroid Kanseri:

Tüm tiroid kanserlerinin % 5'ini oluşturmaktadırlar. Nöral çıkıntı kaynaklı olan C hücrelerinden köken alırlar. Bu nedenle nöroendokrin tümör gibi davranış gösterirler. Tüm medüller tiroid kanserlerinin %75'i sporadik, %25'i ailesel olarak görülürler. Ailesel olanlar da MEN-2A, MEN-2B ya da FMTC olabilir. Ailesel formlar otozomal dominant özellik gösterirler. C hücrelerinden köken alan medüller tiroid kanseri hücreleri kalsitonin ve karsinoembriyolojik antijen salgırlar. Ayrıca bu hücrelerin nadiren vazoaktif intestinal peptid (VIP), Adrenokortikotrofik hormon (ACTH), kortikotrofik hormon (CRH) ve bazı biyolojik aminleri de salgıladığı bildirilmiştir.

Medüller tiroid kanserleri lokal invazyon, lenfatik ya da hematojen yolla yayılım gösterebilirken baskın olarak lenfatik yolu tercih ederler. Uzak metastazlar karaciğer, akciğer, kemik, beyin ve deriye olabilir.

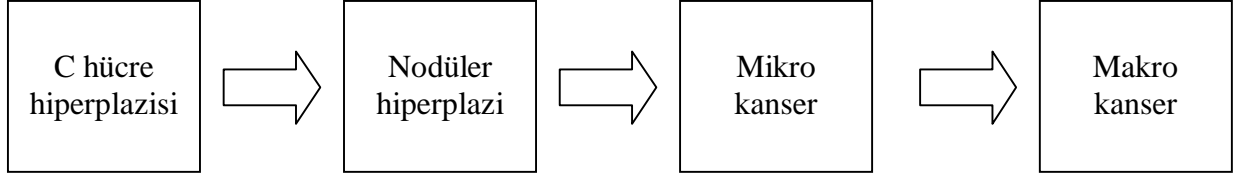
100'lük büyütme ile bakıldığında her alanda 50'den fazla C hücresi görülürse C hücre hiperplazisinden bahsedilir. Hiperplazinin ardından nodüler hiperplazi ve ardından kanser gelişimi olmaktadır (Şekil 1).

Ağrısız sert ele gelen bir nodül şeklinde kendini gösterir. Sporadik vakalarda nodüller tiroid bezi içinde herhangi bir yerde bulunabilirken ailesel vakalarda genelde üst 1/3'lük bölümde ve her iki lobda birden çok nodül halinde yer alır.

Medüller tiroid kanserinin tedavisi cerrahidir. MEN sendromlarında eşlik eden diğer endokrinopatiler de taranmalıdır. Ailesinde MEN sendromu bulunan bireyler de hem klinik hem de genetik olarak taranmalıdırlar. MEN-2B açısından genetik mutasyonu olanlar 6 aylıktan itibaren, MEN-2A ve FMTC açısından genetik mutasyonları olanlar ise 5 yaşından önce tiroidektomi yapılmalıdır[63].

Medüller tiroid kanseri tedavisinde radyoaktif iyot tedavisinin yeri yoktur.

Şekil 1. Medüller tiroid kanser gelişim evreleri



Anaplastik Tiroid Kanseri:

Tüm tiroid kanserlerinin %2-5'ini anaplastik kanserler oluşturmaktadır. Yaş ilerledikçe bu oran artmaktadır. İnsidansı 60-70 yaşında en yüksektir. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülür.

Papiller ya da folliküler yapıdaki tümörlerin anaplastik dönüşümü ile gözlenirler. Özellikle p53 mutasyonun gelişmesinin folliküler neoplaziler ve papiller kanserlerin anaplastik kansere dönüşmesine neden olduğu düşünülmektedir. Daha az sıklıkta ise primer olarak anaplastik başlangıç gözlenebilir.

Klinik olarak diğer tiroid kanserlerinin aksine hızlı büyüme gösteren sert bir kitle ile karakterizedir. Başlangıçta ağrısızken büyümenin çevre dokulara etkisi ile ağrı gelişebilir. Nodülün geliştiği lob daha belirgin olmak üzere tüm tiroidi yaygın olarak büyütür. Birkaç ay içinde çevre dokuya ve uzak dokulara yayılır.

Tiroid içine sınırlı halde yakalanmaları oldukça nadirdir. Tiroid içine sınırlı ise cerrahi ile yaşam süresi uzatılabilmektedir. Eksternal radyoterapiden kısmi yarar görürler. Yaygın hastalıkta ise sağ kalım süresi 2-6 ay kadardır. Solunum güçlüğü en sık ölüm nedenidir.

Primer Tiroid Lenfoması:

Oldukça nadir görülür. Her yaşta görülebilirse de insidansı altıncı dekatta en yüksektir. Kadınlarda erkeklerden beş kat daha fazla görülür. Primer tiroid dokusundan kaynaklanabileceği gibi genel lenfomanın tiroid tutulumu şeklinde de olabilirler. Hashimoto hastalığında sıklığı artar.

Hızlı büyüyen tiroid kitlesi şeklinde kendini gösterir. Hastaların yarısında lenfadenopatiler de bulunur. Ultrasonografide heterojen, sınırları belirsiz, hipoekoik bir kitle görülür.

Küçük tümörlerde cerrahi düşünülürken büyük, çevre dokuya invaze tümörlerde kemoterapi ve RT tedavi seçenekleri arasındadır.

Benign Tiroid Nodülünün Doğal Seyri Ve Büyüyen Nodül Kavramı:

ATA'nın yakın zamanda yayınlanan, tiroid nodülüne yaklaşım kılavuzunda palpasyonla ya da ultrasonografi ile büyüme saptanan benign nodüllerde TİİAB'nin tekrarlanması önerilmektedir. Fakat kılavuzda da belirtildiği üzere nodül büyümesinin tanımında fikir birliği yoktur. Kılavuzda nodülün en az iki boyutunda -2 milimetreden az olmamak koşulu ile- %20 ve ya üzerinde artış olması büyüme olarak nitelendirilmiş ve yaklaşık olarak nodül hacminin%50 ve ya üzerinde büyümesine eş anlam ifade ettiği belirtilmiştir. Literatürde nodül hacminde artışa, ortalama nodül çapındaki artışa ya da en büyük nodül çapında artışa dayanan tanımlar ve çalışmalar vardır.

Kuma K ve arkadaşları tiroid nodülü olan hastaları ortalama 15 yıl takip etmişler ve %13 nodülün büyüdüğünü saptamışlardır (bu çalışmada tiroid nodülünün büyüme kriteri belirtilmemiştir)[64]. Aynı çalışmacıların 2 yıl sonra yayınladıkları çalışmada daha önce benign sitoloji sonucu olduğu bilinen 134 hastaya 9-11 yıllık izlem sonrası yeniden ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmıştır[4]. İzlem süresinde soliter nodüllerin %21'inin, multipl nodüllerin %23'ünün büyüdüğü gösterilmiştir (bu çalışmada da tiroid nodülünün büyüme kriteri belirtilmemiştir). Öncesinde benign sitolojiye sahip bu nodüllerin izlem sonrası sadece bir tanesinde malign dönüşüm gözlenmiş, bu nodülün de zaman içinde büyüme gösterdiği belirtilmiştir.

Papini ve arkadaşlarının yaptığı, levotiroksin ile tiroid nodülü baskılama tedavisinin etkinliğine dair 5 yıllık randomize kontrollü çalışmada kontrol grubunun ortalama nodül hacminin 5 yıllık izlemde anlamlı olarak arttığı, tedavi grubunda ise anlamlı olmayan bir azalma olduğu saptanmıştır[65]. Her iki grupta da izlemde kanser gelişimine rastlanmamıştır.

Alexander ve arkadaşlarının 2003'te yayınlanan çalışmalarında geriye dönük olarak tiroid nodüllü hastalar incelenmiştir[3]. Çalışmanın metodolojisinde nodül büyümesi olarak üç farklı kriter baz alınmıştır(en büyük nodül çapında % 50'den fazla artış, en büyük nodül çapında 3 mm ve üzerinde artış ve nodül hacminde %15 ve üzerinde artış).Ultrasonografik izlemde en büyük nodül çapında %50'nin üzerinde artış olan nodül oranı %4 (14 nodül), en büyük nodül çapında 3 mm ve üzerinde artış olan nodül oranı %26 (86 nodül), nodül hacminde %15 ve üzerinde artış olan nodül oranı %39 (129 nodül) olarak belirtilmiştir.

Brander ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada benign nodüllerin % 35'inin 4,9-5,6 yıllık izlemde büyüdüğü saptanmıştır[33]. Fakat bu çalışmada nodülün büyüme kriteri belirtilmemiştir. Makalede nodüllerin başlangıç ve 5 yıl sonraki izlemdeki en büyük çapları verilmiştir, boyutlar tekrar değerlendirildiğinde büyüme belirtilen 12 nodülden 8'inin en büyük çapının %50 ve üzerinde büyüdüğü görülmüştür. Söz konusu çalışmada 5 yıllık izlemde en büyük çapı % 50 ve üzerinde artan nodül oranı %22 olarak hesaplanabilir.

Nodül büyümesini, nodül maksimal çapında %50 ve üzeri artış olarak tanımlayan bir çalışmada levotiroksin baskılama alan ve almayan gruplar karşılaştırılmış, tedavi alan 37 hastadan 4'ünde, tedavi almayan 37 hastadan 7'sinde (%19) en büyük nodül çapında %50 ve üzerinde artış saptanmıştır[66]. Her iki grupta da birer adet kanser gözlenmiş ve kanserlerin ikisi de büyüme kriterlerini karşılayan nodüllerde saptanmıştır.

Hodgkin hastalığı nedeni ile baş-boyun bölgesine RT alma hikayesi olan hastalarda yapılan bir çalışmada 33 hastanın tiroid nodüllerine ultrasonografik takip yapılmış, nodüllerden 12'sinde büyüme saptanmıştır (büyüme kriteri belirtilmemiş)[67]. Büyüme olmayan 21 hastada kanser saptanmazken, büyüme gösteren 12 nodülden birinde differansiye tiroid kanseri saptanmıştır.

Türkiye'den tiroid nodül seyrine dair yapılan geriye dönük bir çalışma metodolojisinde nodül büyüme kriteri olarak nodül hacminin %15 ve üzerinde artması, nodül hacminin %30 ve üzerinde artması ve nodül en büyük çapının % 50 ve üzerinde artışı belirlenmiştir[2]. Tiroid nodülü hacminin %15 ve üzerinde artışı kriterine göre nodüllerin % 32(170 nodül)'si, tiroid nodül hacminin % 30 artışı kriterine göre nodüllerin %24,1(128 nodül)'i, tiroid nodülü en büyük çapının %50 ve üzerinde artışı kriterine göre nodüllerin %4,1(22 nodül)'sinde

büyüme saptanmıştır. Tiroid nodülü hacminde %30'dan fazla artış saptanan nodüllerden tekrar edilen ince iğne aspirasyon biyopsilerinin hepsi benign olarak belirtilmiştir.

Yukarıdaki çalışmaların ışığında nodüllerin bir kısmının doğal seyri itibari ile büyüdüğü söylenebilir. Fakat bu oran farklı büyüme kriterleri alınarak yapılmış çalışmalarda farklı olarak saptanmıştır. Bu daha önce benign olduğu bilinen nodüller için de geçerlidir. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda benign nodülün büyümesinin kanser riskini arttırdığına dair bir sonuç bulunmamıştır.

GEREC VE YÖNTEMLER

Ocak 2006 – Mayıs 2009 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde herhangi bir nedenle ultrasonografi eşliğinde yapılan tüm tiroid ince iğne aspirasyon biyopsileri; Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi bilgi işlem sistemi, Dokuz Eylül Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalı poliklinik hasta kayıt sistemi ve gerektiğinde hasta dosyalarının incelenmesi ile geriye dönük olarak tarandı.

Hastaların demografik verileri; yaş, cinsiyet, boyuna RT öyküsü, ek kanser öyküsü, tiroid cerrahisi öyküsü, birinci derece yakınlarında tiroid kanseri öyküsü taranarak kaydedildi.

Biyopsi alınma tarihinden önceki son 6 ay içerisindeki serbest T3, serbest T4, TSH, anti tiroglobulin antikor (ATG), anti myeloperoksidaz antikor (ATPO), tiroid stimulan antikor (TRAB) düzeyleri tarandı ve biyopsi tarihinde en yakın olan veriler kaydedildi.

Tiroid bezinin varsa biyopsi öncesine ait ultrasonografik verileri tarandı. Tiroid sağ ve sol lobunun her üç boyuttaki en uzun kesitleri değerlendirilerek üç boyuta ait uzunluklar kaydedildi. İstmus kalınlığı not edildi.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi alınan tiroid nodülünün yerleşimi sagittal (sağ- sol- istmus) ve vertikal (üst-orta-alt) olarak iki boyutlu olarak kaydedildi. Nodülün her üç boyuttaki en uzun kesit uzunlukları kaydedildi.

Ultrasonografik olarak biyopsi alınan nodüle eşlik eden herhangi boyutta başka bir nodül olması durumunda multinodüler olarak kaydedildi, başka bir nodül eşlik etmiyor ise soliter nodül olarak kaydedildi.

Biyopsi öncesi Teknesyum 99m tiroid sintigrafisi yapılmışsa; biyopsi alınan nodülün sintigrafik aktivitesi sıcak (sintigrafik aktivite tiroid parankimine göre artmış ise), soğuk (sintigrafik aktivite tiroid parankimine göre azalmış ise), ve normoaktif (sintigrafik aktivite tiroid parankimi ile benzer ise) olarak kaydedildi.

Alınan biyopsi örneği patolojik tanı için yetersiz ise; aynı nodülden alınan seri biyopsilerden sonuncusu nihai biyopsi sonucu olarak kaydedildi, uygun alınan ve yetersiz sonuçlanan biyopsilerin sayısı kaydedildi.

Biyopsi sonuçları benign, kuşkulu ve ya malign olarak sınıflandırıldı.

Aynı nodülden yeterli bir biyopsi sonucu sonrasında herhangi bir nedenle tekrarlanan biyopsi ikinci biyopsi verisi olarak kaydedildi. İkinci biyopsi öncesi tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri ilk biyopsi öncesinde tarif edilen şekilde kaydedildi. Yine ikinci biyopsi öncesinde varsa tiroide ve biyopsi alınan nodüle ait ultrasonografik veriler ve sintigrafik veriler ilk biyopsi öncesinde belirtilen şekilde kaydedildi.

İkinci biyopsiye ait patolojik veriler de ilk biyopsi sonuçlarına benzer şekilde yetersiz, benign, kuşkulu, malign olarak sınıflandırıldı.

Birinci ya da ikinci ince iğne aspirasyon biyopsisi sonrası nodüle yönelik cerrahi girişim varlığı araştırıldı. Cerrahi girişim yapılmışsa nodülün patolojik tanısı benign, papiller tiroid kanseri, folliküler tiroid kanseri, medüller tiroid kanseri, anaplastik tiroid kanseri, tiroid lenfoması, başka bir malignitenin tiroid metastazı olarak sınıflandırılarak kaydedildi.

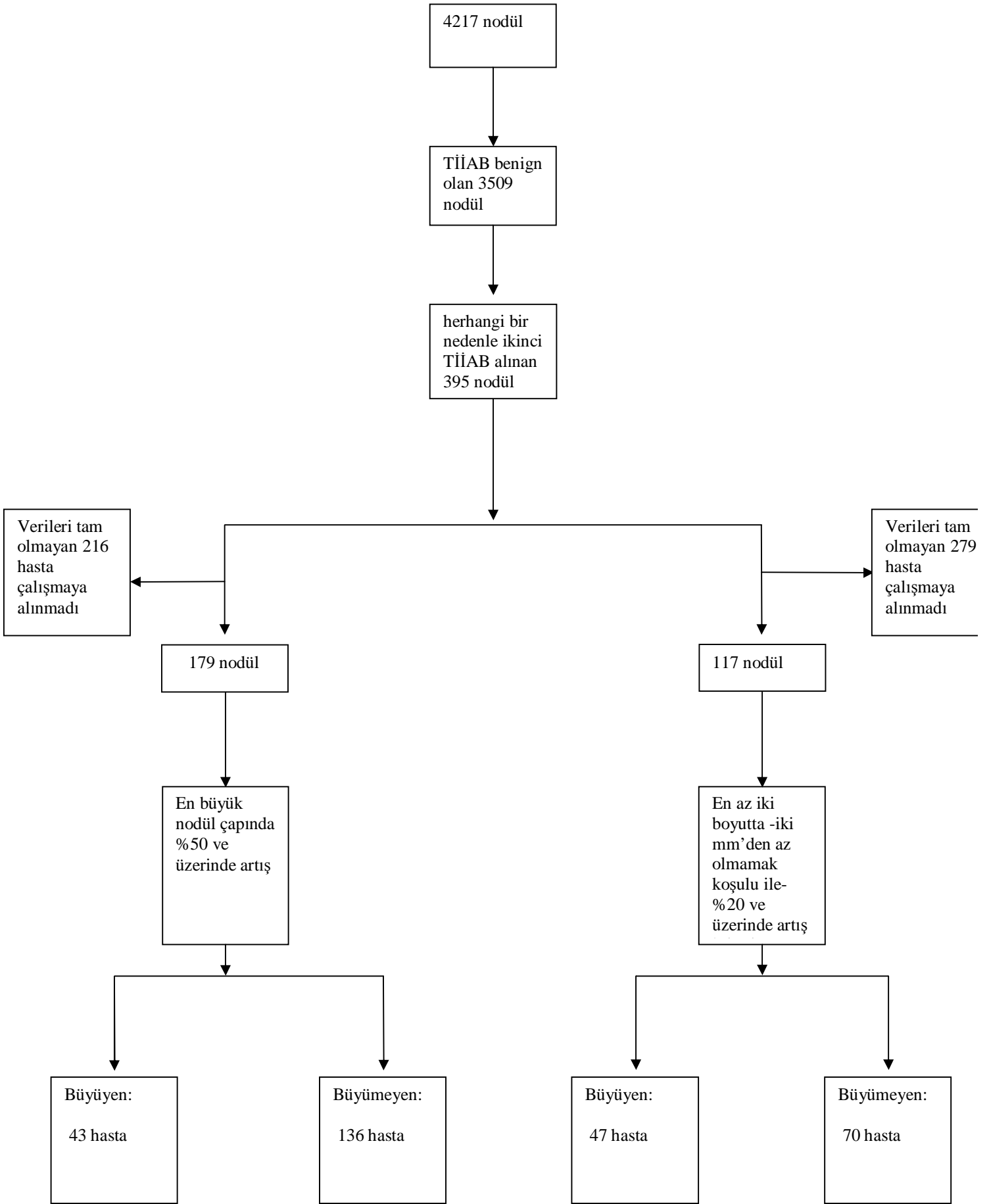
İlk biyopsi sonucu benign olan ve herhangi bir nedenle ikinci kez biyopsi alınan nodüller ayrıldı. Belirlenen bu nodül grubundan, boyutunda büyüme nedeni ile biyopsi alınmış olan nodüller ayrılarak incelendi. İki ayrı büyüme kriteri belirlendi.

1)Nodül en büyük boyutunda %50 ve üzerinde artış saptanması

2)En az iki boyutta -2 mm'den az olmamak koşulu ile- %20 ve üzerinde büyüme saptanması

Nodüller her iki büyüme kriteri ile ayrı ayrı değerlendirildi. Yukarıdaki kriterlere uyan (izlemde büyüyen) nodüller ile kriterlere uymayan (izlemde büyümeyen) nodüllerin ikinci biyopsi sonuçları karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme SPSS V15.0 ile yapıldı. Nominal veriler ki-kare testi ile değerlendirildi, sürekli değişkenler İndependent Samples T-test veya Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Belirli bir değişkenin diğer parametreler üzerindeki bağımsız etkisi araştırılırken lineer ve ya lojistik analiz kullanıldı.



Şekil 2. Çalışma Dizaynı

SONUÇLAR:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Ocak 2006- Haziran 2009 tarihleri arasında 3202 hastanın 4217 tiroid nodülünden yapılmış olan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsileri geriye dönük olarak incelendi (Şekil 2). Nodüllerin genel özellikleri Tablo 5'de özetlendi.

Tablo 5. Ocak 2006- Haziran 2009 tarihleri arasında tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan nodüllerin özellikleri

Toplam Nodül Sayısı	4217
Kadın Sayısı (%)	3463 (%80.0)
Yaş (YIL) Ortalama \pm SD	53.62 \pm 13.16
İlk Biyopsi Öncesi Nodül En Büyük Çapı (mm) Ortalama \pm SD	16.90 \pm 9.01
İlk Biyopsi Öncesi Serum TSH Düzeyi (μ u/ml) Ortalama \pm SD	1.80 \pm 8.02

En Büyük Nodül Çapında %50 veya Üzerinde Artış Olan Grup:

Benign tiroid nodüllerinden herhangi bir nedenle ikinci biyopsi alınan 395 nodül tekrar incelendi. Verileri yeterli olan 179 nodül çalışmaya alındı. En büyük çapında %50 veya üzerinde artış olan 43 nodül “%50 büyüyen”, kalan 136 nodül ise “%50 büyümeyen” olarak adlandırıldı (Şekil 1).

Her iki grubun yaş ortalaması, ilk TİİAB öncesi TSH düzeyleri arasında fark saptanmazken, “%50 büyümeyen” grubunda nodülün başlangıçtaki boyutu anlamlı olarak daha büyük saptandı(Tablo 6).

Tablo 6. En büyük nodül çapında %50 veya üzerinde artış kriterine göre izlemde büyüyen ve büyümeyen benign nodüllerin başlangıç verileri

	%50 BÜYÜYEN	%50 BÜYÜMEYEN	P
YAŞ (YIL) ORTALAMA ± SD	53.65 ± 10.04	54.49 ± 11.45	.666
NODÜLÜN BAŞLANGIÇTAKİ EN BÜYÜK BOYUTU (MM) ORTALAMA ± SD	11.79 ± 4.95	16.74 ± 5.85	.000
İLK TSH (µU/ml)	1.70 ± 2.07	1.22 ± 1.22	.242

“%50 büyüyen” grubunda ikinci biyopsilerde %5 oranında malignite açısından kuşku nodül saptanırken, “%50 büyümeyen” grubunda %6 oranında malignite açısından kuşku sitoloji saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (Tablo 7). Her iki grupta da malign sitoloji sonucuna rastlanmadı.

Tablo 7. “%50 büyüyen” ile “%50 büyümeyen” gruplarının TİİAB sonuçları

	BENİGN SİTOLOJİ	KUŞKULU SİTOLOJİ	MALİGN SİTOLOJİ	TOPLAM	
“%50 Büyüyen” sayısı*	41 (%95)	2 (%5)	0(%0)	47(%100)	P:1,00
“%50 Büyümeyen” sayısı**	128 (%94)	8 (%6)	0(%0)	136(%100)	

* ilk biyopsisi benign olup izlemde en büyük çapında %50 ve üzerinde artış olan nodüller

** ilk biyopsisi benign olup yukarıdaki büyüme kriterine uymayan hastalar

“%50 büyüyen” grubunda saptanan malignite açısından kuşkulu sitolojiye sahip nodüllerin operasyonla çıkarılması sonrası her iki nodülde de papiller tiroid kanseri saptandı. “%50 büyümeyen” grubunda saptanan malignite açısından kuşkulu sitolojiye sahip nodüllerin beş tanesine cerrahi uygulandı, ikisi benign patolojiye sahipken, üçünde papiller tiroid kanseri saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Kuşkulu sitolojiye sahip olup nodülün cerrahi olarak çıkarıldığı “%50 büyüyen” ve “%50 büyümeyen” gruplarının nihai patoloji sonuçları

	Benign	Papiller Tiroid Kanseri	Foliküler Tiroid Kanseri	Medüller Tiroid Kanseri	Anaplastik Tiroid Kanseri	Diğer	Toplam
“%50 büyüyen” nodül sayısı	0(%0)	2(%100)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	2(%100)
“%50 büyümeyen” nodül sayısı	2(%40)	3(%60)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	5(%100)

Lineer regresyon analizi ile veriler değerlendirildiğinde benign nodüllerde, izlemde en büyük nodül çapında %50 ve ya üzerinde artış saptanmasını öngördürebilecek faktörler değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, başlangıçtaki TSH düzeyi, nodülün izlem süresinin bu nodüllerdeki büyümeyi öngördürmediği saptandı

Tablo 9: En büyük nodül çapında %50 veya üzerinde büyümeyi öngördüren faktörler

	ODDS ORANI	%95 CI	P DEĞERİ
YAŞ	0.986	0.95-1.02	.443
CİNSİYET	1.630	0.50-5.30	.416
İZLEM SÜRESİ	1.208	0.90-1.62	.205
TSH	1.217	0.96-1.54	.107

En Az İki Boyutta -İki Milimetreden Az Olmamak Koşulu İle- %20 ve ya Üzerinde Artış Olan Grup:

Benign tiroid nodüllerinden herhangi bir nedenle ikinci biyopsi alınan 395 nodül tekrar incelendi. Verileri yeterli olan 117 nodül çalışmaya alındı. ATA'nın önerdiği en az iki boyutta -2 mm'den az olmamak koşulu ile- %20 ve ya üzerinde artış kriterine uyanlar ayrıldı. Bu kriterlere uyan 47 nodüle "ATA'ya göre büyüyen" adı verildi, bu kriterleri sağlayamayan 70 nodüle de "ATA'ya göre büyümeyen" adı verildi (Şekil 1).

Büyüyenlerle büyümeyenlerin başlangıç verileri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı(Tablo 10).

Tablo 10. "ATA'ya göre büyüyen" ve "ATA'ya göre büyümeyen" gruplarının başlangıç verileri

	ATA'YA GÖRE BÜYÜYEN	ATA'YA GÖRE BÜYÜMEYEN	P
YAŞ (YIL) ORTALAMA ± SD	52.94 ± 11.73	55.64 ± 12.05	.231
NODÜLÜN BAŞLANGIÇTAKİ EN BÜYÜK BOYUTU (MM) ORTALAMA ± SD	15.38 ± 6.39	17.60 ± 6.25	.065
İLK TSH (µU/ml)	1.23 ± 1.70	1.38 ± 1.42	.625

Büyüyenlerle büyümeyenlerin izlemde yapılan TİİAB'leri karşılaştırıldı. Büyüyen grupta iki, büyümeyen grupta ise beş adet kuşkulu sitolojiye rastlandı. Her iki grupta da malign sitolojiye rastlanmadı(Tablo 11). Her iki grup arasında anlamlı sitolojik farklılık saptanmadı (p:0.70). Büyüyen grupta saptanan iki malignite açısından kuşkulu sitolojiye sahip nodülün cerrahi sonrası tanısı papiller kanser olarak saptandı. Büyümeyen grupta ise kuşkulu

sitolojiye sahip nodüllerden üç tanesinin nihai patoloji sonucuna ulaşılabildi. Cerrahi olan üç nodülün iki tanesi papiller kanser, bir tanesi ise benign olarak saptandı(Tablo 12)

Tablo 11. “ATA’ya göre büyüyen” ve “ATA’ya göre büyümeyen” gruplarının TİİAB sonuçları

	<i>BENİGN SİTOLOJİ</i>	<i>KUŞKULU SİTOLOJİ</i>	<i>MALİGN SİTOLOJİ</i>	<i>TOPLAM</i>	
“ATA’ya göre büyüyen”*	45 (%96)	2 (%4)	0(%0)	47 (%100)	P:0,70
“ATA’ya göre büyümeyen”**	65 (%93)	5 (%7)	0(%0)	70 (%100)	

*ATA 2006 kılavuzunda büyüyen nodül tanımında yer alan, ilk biyopsisi benign olup izlemde nodülün en az iki çapında 2 milimetreden az olmamak koşulu ile %20’den daha fazla büyüme olan nodül kriterine uyan nodüller

**ilk biyopsisi benign olup yukarıdaki büyüme kriterine uymayan nodüller

Tablo 12. Kuşkulu sitolojiye sahip olup nodülün cerrahi olarak çıkarıldığı “ATA’ya göre büyüyen” ve “ATA’ya göre büyümeyen” gruplarının nihai patoloji sonuçları

	Benign	Papiller Tiroid Kanseri	Foliküler Tiroid Kanseri	Medüller Tiroid Kanseri	Anaplastik Tiroid Kanseri	Diğer	Toplam
ATA’ya göre büyüyen+kuşkulu sitoloji	0(%0)	2(%100)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	2(%100)
ATA’ya göre büyümeyen+kuşkulu sitoloji	1(%33)	2(%66)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	3(%100)

Veriler lineer regresyonanalizi kullanılarak tekrar değerlendirildiğinde izlem süresinin büyüyen grupta daha uzun olduğu saptandı. Diğer parametreler büyümeyi öngördürme adına anlamlı güce sahip saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Nodülün en az iki çapında -iki mm'den az olmamak koşulu ile- %20 ve ya üzerinde artışı öngördüren faktörler

	ODDS ORANI	%95 CI	P DEĞERİ
YAŞ	.967	0.93-1.01	.100
CİNSİYET	1.240	0.38-4.10	.724
İZLEM SÜRESİ	1.537	1.07-2.20	.02*
TSH	.921	0.68-1.24	.588

* istatikselsel olarak anlamlı

TARTISMA:

Tiroid nodülleri sık karşılaşılan bir medikal sorundur. Elle muayene ile toplumdaki sıklıkları % 4-5 iken günümüzde ultrasonografinin sıkça kullanılması sonucu bu oran %30-67'ye kadar çıkmıştır[7]. İyot yetersizliği, kadın cinsiyet, ileri yaş, yüksek TSH düzeyi ve sigara kullanımı durumunda sıklığı artmaktadır.

Tiroid nodüllerinin klinik olarak en büyük önemi, nodüllerde % 5-10 oranında tiroid kanseri saptanabilmesidir. Bu nedenle saptanan her tiroid nodülü kanser varlığı açısından sorgulanmalı ve gerektiğinde sitolojik inceleme ile değerlendirilmelidir. Bu amaçla en güvenilir yöntem TİİAB'dir. TİİAB'nin deneyimli uygulamalarda yalancı negatiflik oranı %5 civarındadır. Bu nedenle benign sitolojiye sahip nodüllerin aralıklı takibi önerilmektedir.

Benign tiroid nodüllerinin doğal seyri tam olarak aydınlatılmış değildir. Genel olarak bu nodüllerin bir kısmının doğal seyrinin bir parçası olarak büyüdüğü düşünülmektedir. Literatürde farklı büyüme kriterleri benign nodüllerin doğal seyrini anlamak amaçlı kullanılmıştır.

Büyüme tanımının verilmediği bir çalışmada Kuma K. ve arkadaşları 134 benign nodülü 9-11 yıl takip etmişler ve bu süre zarfında soliter nodüllerin %21'inin, multipl nodüllerin ise %23 'ünün büyüdüğünü saptamışlardır [4]. Zaman içinde büyüme gösteren nodüllerden sadece bir tanesinde malign dönüşüm gözlenmiştir.

Papini ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği, levotiroksin ile tiroid nodülü baskılama tedavisinin etkinliğine dair yapılan 5 yıllık randomize kontrollü çalışmada tedavi verilmeyen 41 benign soğuk nodülün zaman içindeki izlemi, benign nodüllerin doğal seyrine dair ipuçları verebilir[65]. Bu nodüllerin hacmi 5 yıllık izlem boyunca yıllar içerisinde anlamlı olarak artmıştır, fakat çalışma sonunda TİİAB tekrarlandığında hiç yeni kanser vakası saptanmamıştır. Çalışmada levotiroksin ile baskılama tedavisi alan grupta yeni nodül oluşumunun ve tiroid nodülünde büyümenin daha az oranda olduğu saptanmıştır.

Brander ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada benign nodüllerin % 35'inin 4,9-5,6 oranında yıllık izlemde büyüdüğü saptanmıştır[33]. Fakat bu çalışmada da nodülün büyüme kriteri belirtilmemiştir.

Yukarıdaki çalışmalar benign tiroid nodüllerinin zaman içinde doğal seyirleri itibari ile büyüdüklerini göstermektedir. Nodüller anlamlı olarak büyümesine rağmen kanser gelişme riski artmamıştır. Öte yandan nodülün izlemde büyümesinin malign dönüşümü yansıtabileceği uzun zamandır kabul edilmektedir. 2009 yılında yayınlanan ATA kılavuzunda, izlemde büyüyen benign nodüllerin yeniden TİİAB aracılığı ile sitolojik değerlendirmelerinin yapılması önerilmektedir[1].

Bir çalışmada papiller tiroid kanseri olduğu bilinen nodüller ve benign nodüllerin geriye dönük olarak ultrasonografileri değerlendirilmiş ve her iki grup arasında izlemde nodül büyümesi açısından fark saptanmamıştır[68].

Alexander ve arkadaşlarının 2003'te yayınlanan çalışmalarında geriye dönük olarak benign tiroid nodülü olan hastalar incelenmiştir[3]. Çalışmanın yönteminde nodül büyümesi olarak üç farklı kriter baz alınmıştır(en büyük nodül çapında % 50'den fazla artış, en büyük nodül çapında 3 mm ve üzerinde artış ve nodül hacminde %15 ve üzerinde artış). Ultrasonografik izlemde en büyük nodül çapında %50'nin üzerinde artış olan nodül oranı %4 (14 nodül), en büyük nodül çapında 3 mm ve üzerinde artış olan nodül oranı %26 (86 nodül), nodül hacminde %15 ve üzerinde artış olan nodül oranı %39 (129 nodül) saptanmıştır. Çalışmada nodül hacminde %15 ve üzerinde artış olan nodüller ileri incelemeye alınmış, bu nodüllerden ikinci biyopsisi yapılan 74 nodülden sadece bir tanesinde malignite açısından kuşkulu sitoloji saptandığı belirtilmiştir. Bu nodülün nihai patolojisi folliküler kanser saptanmıştır. Çalışmada bu nodülün çalışma tasarımında bahsedilen diğer iki büyüme kriterini taşıyıp taşımadığı belirtilmemiştir.

Nodül büyümesini, nodül en büyük çapında %50 ve üzeri artış olarak tanımlayan bir çalışmada levotiroksin baskılama alan ve almayan gruplar karşılaştırılmış, tedavi alan 37 hastadan 4'ünde, tedavi almayan 37 hastadan 7'sinde büyüme saptanmıştır[66]. İzlemde

büyüyen (tedavi altında ya da tedavisiz grupta) toplam 11 nodülün 2'sinde kanser saptanmıştır.

Hodgkin hastalığı nedeni ile radyoterapi maruziyeti olan 33 nodülün takibinde 12'sinin büyüdüğü gözlenmiştir (büyüme kriteri belirtilmemiş)[67]. Büyüme olmayanlarda hiç kanser saptanmazken, büyüme gösteren 12 nodülden birinde kanser saptanmıştır. Büyüme olup olmaması kanser gelişimi açısından anlamlı bulunmamıştır.

Türkiye'den tiroid nodül seyrine dair yapılan geriye dönük bir çalışmanın metodolojisinde nodül büyüme kriteri olarak nodül hacminin %15 ve üzerinde artması, nodül hacminin %30 ve üzerinde artması ve nodül en büyük çapının %50 ve üzerinde artışı tanımlanmıştır[2]. Nodül hacminin %15 ve üzerinde artışı kriterine göre nodüllerin %32 (170 nodül)'si, nodül hacminin %30 artışı kriterine göre nodüllerin %24,1(128 nodül)'i, nodül en büyük çapının %50 ve üzerinde artışı kriterine göre nodüllerin %4,1(22 nodül)'inde büyüme saptanmıştır. Hacminde %30'dan fazla artış saptanan nodüllerden tekrar edilen ince iğne aspirasyon biyopsilerinin hepsi benign bulunmuştur.

Yukarıdaki çalışmalar dışında literatürde nodülün hacmindeki değişikliği (%15 ya da %30), nodül en büyük çapında üç mm artışı, en büyük nodül çapının %50 ve üzerinde artışını, ortalama nodül çapını kullanan çalışmalar bulunmaktadır. Fakat farklı büyüme kriterleri kullanılsa da hiçbir çalışmada izlemde büyüyen benign nodüllerde artmış kanser oranı saptanmamıştır.

ATA 2009 kılavuzunda benign nodülün en az iki boyutunda –iki milimetreden az olmamak koşulu ile- %20 ve ya üzerinde artışın makul bir büyüme kriteri olduğu belirtilmiştir. Yine bu kriterin yaklaşık olarak hacimde %50 artış ile uyumlu olduğu belirtilmiştir. Ultrasonografi yapan kişiler arası değişkenlik göz önüne alındığında, nodülün büyüdüğü ya da küçüldüğünü belirlemek için ancak nodül hacimdeki %50 ve üzerindeki değişikliklerin kullanılabilceği savunulmaktadır[69].

Çalışmamızda, iki farklı büyüme kriteri kullanılarak benign tiroid nodüllerinin izlem verileri değerlendirildi.

Daha önce farklı çalışmalarda kullanılmış olan, nodül en büyük çapında %50 ve üzerinde artış ilk büyüme kriteri olarak belirlendi. İkinci biyopsisi yapılan 179 benign nodülün 43 tanesi bu kritere göre büyümüş, kalanı büyümemiş olarak saptandı. Her iki grubun yaş ortalaması ve ilk TSH düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmazken, başlangıç nodül çapı büyümeyen grupta daha fazlaydı. Bu bulgu, boyut olarak büyük nodüllerin doğal büyüme seyrini tamamladıkları ve bu nedenle de izlemde daha az büyüdükleri hipoteziyle açıklanabilir. Sitolojik sonuçlarda ise her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Yaş, cinsiyet, başlangıç TSH düzeyi, takip süresinin nodül büyümesini öngörmeye anlamlı olmadığı görüldü.

Büyüme kriteri olarak en büyük nodül çapında %50 ve üzerinde artış tanımlaması, çoğunlukla tiroid nodüllerinde TSH baskılama tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda kullanılmıştır. Benign nodüllerin doğal seyrine yönelik planlanan iki çalışmada [2, 3] bu kriter kullanılmış ve her iki çalışmada da nodüllerin %4'ünün bu kritere uygun olarak büyüdüğü belirtilmiştir. Ancak her iki çalışmada da nodül sayısı azlığı nedeni ile çalışmalarda belirtilen diğer büyüme kriterleri (nodül hacminde %15 ve üzerinde artış, nodül hacminde %30 ve üzerinde artış) ileri istatistiksel inceleme için kullanılmıştır. Erdoğan ve arkadaşlarının çalışmasında büyüyen nodüllerin sitolojik sonuçlarına yer verilmezken, Alexander ve arkadaşlarının çalışmasında nodül hacminde %15 ve üzerinde artış olan 74 nodülün bir tanesinde malignite kuşkusu olan sitolojiye rastlanmıştır. Bu nodülün nihai patolojisinin folliküler karsinom olduğu belirtilmiş ve tiroid nodülündeki büyümenin kanseri predikte etmediği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda, olasılıkla hasta azlığı nedeni ile yukarıdaki çalışmalarda kullanılmamış olan, nodül en büyük çapında %50 ve üzerinde artış kriteri bizim kullanıldı ve bu kritere göre değerlendirmeler yapıldığında nodül büyümesinin kanser risk artışı ile ilişkisi gösterilemedi.

ATA, benign nodüllerin izleminde, nodülün en az iki boyutunda -iki milimetreden az olmamak koşulu ile- %20 ve üzerinde artışın büyüme kriteri olarak kullanılabilceğini belirtmiştir. Pubmed arama motorunda “thyroid nodule” anahtar kelimesi kullanılarak literatür tarandığında, bu büyüme kriterinin kullanıldığı bir çalışma bulunamadı. Fakat bu büyüme kriterinin yaklaşık olarak denk geldiği nodül hacmindeki %50 ve üzerindeki artışı kriter olarak alan çalışmalar bulunmuştur. çalışmamızda benign nodüllerden ikinci biyopsisi

yapılanlar yukarıdaki kritere göre büyümüş-büyümemiş olarak sınıflandırıldı. Her iki grup arasında yaş ortalaması, ilk TSH düzeyi, başlangıç nodül boyutları arasında fark saptanmazken, takip süresi büyüyen nodül grubunda daha uzun bulundu. Her iki grup arasında sitolojik fark saptanmadı. İlk TSH düzeyi, yaş ortalaması ve cinsiyetin nodül büyümesine etki etmediği, izlem süresinin ise nodül büyümesi üzerine etki eden tek faktör olduğu saptandı. Böylelikle benign nodülün en az iki boyutunda –iki milimetreden az olmamak koşulu ile- %20 ve üzerinde artış olmasının kanser risk artışı ile birlikte olmadığı gösterildi.

TİİAB'nin yalancı negatiflik oranı %2-5 arasındadır. Fakat yakın tarihli bazı çalışmalarda bu oran daha yüksek bulunmuştur. Büyümenin bir parametre olarak kullanılmadığı, benign nodüllerden izlemde tekrarlanan biyopsilerin irdelendiği bir çalışmada benign nodüllerin %13,2'sinde tekrarlanan biyopsilerde kuşkulu ya da malign sitolojiye rastlanmıştır. Farklı bir çalışmada benzer şekilde benign nodüllerin tekrarlanan biyopsilerle %12,5'inde şüpheli ya da malign sitolojiye rastlanmıştır. Bu nedenle çalışmalarda benign tiroid nodüllerinden izlemde tekrar TİİAB alınması önerilmektedir. Çalışmamızda büyüyenlerle beraber büyümeyen benign nodüllerin izleminde de kuşkulu sitolojik sonuçlar saptanması; izlemdeki büyümenin malignite riskini arttırmasından çok ilk TİİAB'nin yukarıda bahsedilen yalancı negatifliği nedeni ile olabilir.

Çalışmamızda her iki kriterle de büyüyen nodüllerde saptanan kuşkulu sitolojilerin hepsinde operasyon sonrası papiller kanser saptandı. TİİAB'lerinde kuşkulu sitoloji saptanan nodüllerin kanser olma olasılığı %25-%75 arasındadır. Hasta sayımız az olmakla beraber büyüyen benign nodüllerin izlemdeki TİİAB'lerinde saptanan kuşkulu sitolojilerin kanser olma olasılığı yüksek olabilir.

Nodüllerin doğal seyirlerinde büyüebildikleri bilinmektedir. Fakat benign nodüldeki büyümenin ne zaman doğal olduğu ne zaman patolojik olduğu bilinmemektedir. Bu nedenle farklı çalışmalarda farklı büyüme kriterleri kullanılmıştır. Fakat şu ana kadar hiçbir çalışmada nodüldeki büyümenin kanser ile ilişkisi gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda benign nodüllerden izlemde alınan ikinci biyopsiler değerlendirilmiş ve iki farklı büyüme kriteri kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmamızda büyümeyen nodüllerde de büyüyenlere benzer

oranda kanser saptanmıştır. Bu da benign tiroid nodüllerinin doğal seyirlerinde büyüdüklarini, büyümenin kanser riskini arttırmadığını göstermektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda izlemde büyüyen nodüllerden biyopsiler alınmış ve bu biyopsi sonuçlarındaki kanser oranları hesaplanmıştır. Kontrol grubu alınmamıştır. Çalışmamızda ise orijinal olarak izlemde büyümeyen nodüller kontrol olarak kullanılmış, bu da büyüyen nodüllerle sitolojik kıyaslama imkânı doğurmuştur.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları vardı. İlk olarak geriye dönük olarak düzenlenmiş olması çalışmanın gücünü azaltmaktadır. Çalışmamızda izlemde büyümeyen nodüllerden alınan biyopsiler kontrol grubu olarak kullanıldı. Fakat izlemde büyümeyen nodüllerden neden biyopsi alındığına dair verilere ulaşamadı. Boyutsal büyüme olmasa da klinik olarak kanser şüphesi yüksek olan bir gruptan ikinci biyopsiler alınmış olabilir. Bu nedenle kontrol grubumuz normalden daha yüksek riske sahip bir grup olabilir. Çalışma nodüllerin ultrasonografik boyutları temel alınarak yapıldı. Fakat hastaların ultrasonografik değerlendirilmesi tek bir radyolog tarafından değil farklı radyologlar tarafından yapıldı. Bazı hastalarda nodülün üç boyutu yerine sadece en büyük nodül boyutu verildiği için veri kaybımız fazla oldu.

SONUC VE ÖNERİLER:

Tiroid nodülünün en önde gelen klinik önemi kanser riskidir. Çalışmamızda iki farklı büyüme kriteri kullanıldı ve büyüyen benign nodüllerin kanser riskinin büyümeyenlere oranla fazla olmadığı gözlemlendi.

Her ne kadar çalışmamız ve ilişkili literatür verileri benign nodüllerin izlemde büyümesinin, nodülün kanser riskine ek katkıda bulunmadığını desteklese de bu bulguların daha geniş ve ileriye dönük çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

KAYNAKLAR:

1. Cooper, D.S., et al., *Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. Thyroid, 2009. **19**(11): p. 1167-214.
2. Erdogan, M.F., A. Gursoy, and G. Erdogan, *Natural course of benign thyroid nodules in a moderately iodine-deficient area*. Clin Endocrinol (Oxf), 2006. **65**(6): p. 767-71.
3. Alexander, E.K., et al., *Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules*. Ann Intern Med, 2003. **138**(4): p. 315-8.
4. Kuma, K., et al., *Fate of untreated benign thyroid nodules: results of long-term follow-up*. World J Surg, 1994. **18**(4): p. 495-8; discussion 499.
5. Hegedus, L., *Clinical practice. The thyroid nodule*. N Engl J Med, 2004. **351**(17): p. 1764-71.
6. Knudsen, N., et al., *Risk factors for goiter and thyroid nodules*. Thyroid, 2002. **12**(10): p. 879-88.
7. Dean, D.S. and H. Gharib, *Epidemiology of thyroid nodules*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2008. **22**(6): p. 901-11.
8. Laurberg, P., et al., *The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives*. Eur J Endocrinol, 2006. **155**(2): p. 219-28.
9. Tunbridge, W.M., et al., *The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey*. Clin Endocrinol (Oxf), 1977. **7**(6): p. 481-93.
10. Vander, J.B., E.A. Gaston, and T.R. Dawber, *The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy*. Ann Intern Med, 1968. **69**(3): p. 537-40.
11. Ezzat, S., et al., *Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography*. Arch Intern Med, 1994. **154**(16): p. 1838-40.
12. Bartolotta, T.V., et al., *Incidentally discovered thyroid nodules: incidence, and greyscale and colour Doppler pattern in an adult population screened by real-time compound spatial sonography*. Radiol Med, 2006. **111**(7): p. 989-98.
13. Mortensen, J.D., L.B. Woolner, and W.A. Bennett, *Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands*. J Clin Endocrinol Metab, 1955. **15**(10): p. 1270-80.
14. Mandel, S.J., *A 64-year-old woman with a thyroid nodule*. JAMA, 2004. **292**(21): p. 2632-42.
15. Erdogan, M.F., et al., *Is it useful to routinely biopsy hot nodules in iodine deficient areas?* J Endocrinol Invest, 2003. **26**(2): p. 128-31.
16. Curtis, R.E., et al., *Solid cancers after bone marrow transplantation*. N Engl J Med, 1997. **336**(13): p. 897-904.
17. Feldt-Rasmussen, U., *Iodine and cancer*. Thyroid, 2001. **11**(5): p. 483-6.
18. Belfiore, A., et al., *Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity*. Am J Med, 1992. **93**(4): p. 363-9.
19. Sherman, S.I., et al., *Thyroid carcinoma*. J Natl Compr Canc Netw, 2005. **3**(3): p. 404-57.
20. Cooper, D.S., et al., *Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. Thyroid, 2006. **16**(2): p. 109-42.
21. Papini, E., et al., *Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(5): p. 1941-6.

22. Kwak, J.Y., et al., *Extrathyroid extension of well-differentiated papillary thyroid microcarcinoma on US*. *Thyroid*, 2008. **18**(6): p. 609-14.
23. McCoy, K.L., et al., *The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size*. *Surgery*, 2007. **142**(6): p. 837-44; discussion 844 e1-3.
24. Wang, T.S., D.W. Cheng, and R. Udelsman, *Contemporary imaging for thyroid cancer*. *Surg Oncol Clin N Am*, 2007. **16**(2): p. 431-45.
25. Wienke, J.R., et al., *Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy*. *J Ultrasound Med*, 2003. **22**(10): p. 1027-31.
26. Taki, S., et al., *Thyroid calcifications: sonographic patterns and incidence of cancer*. *Clin Imaging*, 2004. **28**(5): p. 368-71.
27. Rago, T., et al., *Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(8): p. 2917-22.
28. Marqusee, E., et al., *Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease*. *Ann Intern Med*, 2000. **133**(9): p. 696-700.
29. McCall, A., et al., *The incidence of thyroid carcinoma in solitary cold nodules and in multinodular goiters*. *Surgery*, 1986. **100**(6): p. 1128-32.
30. Tollin, S.R., et al., *The use of fine-needle aspiration biopsy under ultrasound guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter*. *Thyroid*, 2000. **10**(3): p. 235-41.
31. Boelaert, K., et al., *Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. **91**(11): p. 4295-301.
32. Ozgen, A.G., et al., *Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter*. *Thyroid*, 1999. **9**(6): p. 579-82.
33. Brander, A.E., et al., *Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up*. *Radiology*, 2000. **215**(3): p. 801-6.
34. Are, C., et al., *FDG-PET detected thyroid incidentalomas: need for further investigation?* *Ann Surg Oncol*, 2007. **14**(1): p. 239-47.
35. Chen, Y.K., et al., *Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for cancer screening in healthy subjects*. *Anticancer Res*, 2005. **25**(2B): p. 1421-6.
36. Choi, J.Y., et al., *Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET/CT: clinical significance and improved characterization*. *J Nucl Med*, 2006. **47**(4): p. 609-15.
37. Chu, Q.D., et al., *Positron emission tomography (PET) positive thyroid incidentaloma: the risk of malignancy observed in a tertiary referral center*. *Am Surg*, 2006. **72**(3): p. 272-5.
38. Alonso, O., et al., *Thyroid imaging with Tc-99m MIBI in patients with solitary cold single nodules on pertechnetate imaging*. *Clin Nucl Med*, 1996. **21**(5): p. 363-7.
39. Hurtado-Lopez, L.M., et al., *Combined use of fine-needle aspiration biopsy, MIBI scans and frozen section biopsy offers the best diagnostic accuracy in the assessment of the hypofunctioning solitary thyroid nodule*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004. **31**(9): p. 1273-9.
40. Kresnik, E., et al., *Technetium-99m-MIBI scintigraphy of thyroid nodules in an endemic goiter area*. *J Nucl Med*, 1997. **38**(1): p. 62-5.

41. Layfield, L.J., et al., *Thyroid aspiration cytology: current status*. CA Cancer J Clin, 2009. **59**(2): p. 99-110.
42. Redman, R., et al., *The impact of assessing specimen adequacy and number of needle passes for fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules*. Thyroid, 2006. **16**(1): p. 55-60.
43. Eedes, C.R. and H.H. Wang, *Cost-effectiveness of immediate specimen adequacy assessment of thyroid fine-needle aspirations*. Am J Clin Pathol, 2004. **121**(1): p. 64-9.
44. Kelly, N.P., et al., *Specimen adequacy and diagnostic specificity of ultrasound-guided fine needle aspirations of nonpalpable thyroid nodules*. Diagn Cytopathol, 2006. **34**(3): p. 188-90.
45. Gharib, H., J.R. Goellner, and D.A. Johnson, *Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies*. Clin Lab Med, 1993. **13**(3): p. 699-709.
46. Cesur, M., et al., *Comparison of palpation-guided fine-needle aspiration biopsy to ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of thyroid nodules*. Thyroid, 2006. **16**(6): p. 555-61.
47. Hall, T.L., et al., *Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid*. Cancer, 1989. **63**(4): p. 718-25.
48. Alexander, E.K., et al., *Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(11): p. 4924-7.
49. Ylagan, L.R., T. Farkas, and L.P. Dehner, *Fine needle aspiration of the thyroid: a cytohistologic correlation and study of discrepant cases*. Thyroid, 2004. **14**(1): p. 35-41.
50. Grant, C.S., et al., *Long-term follow-up of patients with benign thyroid fine-needle aspiration cytologic diagnoses*. Surgery, 1989. **106**(6): p. 980-5; discussion 985-6.
51. Meko, J.B. and J.A. Norton, *Large cystic/solid thyroid nodules: a potential false-negative fine-needle aspiration*. Surgery, 1995. **118**(6): p. 996-1003; discussion 1003-4.
52. Danese, D., et al., *Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules*. Thyroid, 1998. **8**(1): p. 15-21.
53. Ahmed, M., et al., *Hurthle cell neoplasm of the thyroid gland*. ANZ J Surg, 2008. **78**(3): p. 139-43.
54. Zhang, Y.W., et al., *Older age and larger tumor size predict malignancy in hurthle cell neoplasms of the thyroid*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(10): p. 2842-6.
55. Polyzos, S.A. and A.D. Anastasilakis, *Clinical complications following thyroid fine-needle biopsy: a systematic review*. Clin Endocrinol (Oxf), 2009. **71**(2): p. 157-65.
56. *Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures*. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Gastrointest Endosc, 1998. **48**(6): p. 672-5.
57. Zuckerman, M.J., et al., *ASGE guideline: the management of low-molecular-weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures*. Gastrointest Endosc, 2005. **61**(2): p. 189-94.
58. Cibas, E.S., et al., *Indications for thyroid FNA and pre-FNA requirements: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference*. Diagn Cytopathol, 2008. **36**(6): p. 390-9.
59. Ljung, B.M., et al., *Training, credentialing and re-credentialing for the performance of a thyroid FNA: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference*. Diagn Cytopathol, 2008. **36**(6): p. 400-6.

60. Harach, H.R., K.O. Franssila, and V.M. Wasenius, *Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study.* *Cancer*, 1985. **56**(3): p. 531-8.
61. Jeh, S.K., et al., *Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor.* *Korean J Radiol*, 2007. **8**(3): p. 192-7.
62. Kushchayeva, Y., et al., *Prognostic indications for Hurthle cell cancer.* *World J Surg*, 2004. **28**(12): p. 1266-70.
63. Kloos, R.T., et al., *Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association.* *Thyroid*, 2009. **19**(6): p. 565-612.
64. Kuma, K., et al., *Outcome of long standing solitary thyroid nodules.* *World J Surg*, 1992. **16**(4): p. 583-7; discussion 587-8.
65. Papini, E., et al., *Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules.* *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. **83**(3): p. 780-3.
66. Cheung, P.S., J.M. Lee, and J.H. Boey, *Thyroxine suppressive therapy of benign solitary thyroid nodules: a prospective randomized study.* *World J Surg*, 1989. **13**(6): p. 818-21; discussion 822.
67. Metzger, M.L., et al., *Natural history of thyroid nodules in survivors of pediatric Hodgkin lymphoma.* *Pediatr Blood Cancer*, 2006. **46**(3): p. 314-9.
68. Asanuma, K., et al., *The rate of tumour growth does not distinguish between malignant and benign thyroid nodules.* *Eur J Surg*, 2001. **167**(2): p. 102-5.
69. Brauer, V.F., et al., *Interobserver variation for ultrasound determination of thyroid nodule volumes.* *Thyroid*, 2005. **15**(10): p. 1169-75.