



**T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HASEKİ
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

**TİROİD NODÜLLERİNDE MALİGNİTEYİ
ÖNCEDEN BELİRLEMEDE İNCE İğNE
ASPIRASYON BİYOPSİSİ VE
WASHOUT'UN ROLÜ**

Dr. Akın NAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2018



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HASEKİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**TİROİD NODÜLLERİNDE MALİGNİTEYİ
ÖNCEDEN BELİRLEMEDE İNCE İĞNE
ASPIRASYON BİYOPSİSİ VE
WASHOUT'UN ROLÜ**

Dr. Akın ÜNAL

TEZ DANIŞMANI: Op. Dr. Muzaffer AKINCI

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI: Op. Dr.H. Ümit GÜR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2018

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgisi, hoşgörüsü ve engin deneyimleriyle her zaman desteğini gördüğüm ve mesleki gelişimime çok değerli katkılarda bulunan hocalarım, İdari ve Eğitim Sorumlusu Op. Dr. Muzaffer Akıncı, Emekli Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. İ. Sefa Tüzün ve Emekli İdari Sorumlu Op. Dr. İ. Rafet Kaplan'a,

İyi niyeti, güler yüzü, sabrı ve bilgeliği ile yolumuza ışık tutan yardımcı tez danışmanım Op. Dr. H. Ümit Gür'e,

Tez yazımındaki çok değerli katkılarından dolayı Op. Dr. Ahmet Kocakuşak'a,

Beş yıl boyunca benim ve tüm asistan arkadaşlarımın yetişmesinde, cerrahi sanatını öğretmede emekleri olan eğitim görevlisi, başasistan ve uzman abla ve ağabeylerime,

Belki de bu ülkedeki en yoğun tempodaki meslek grubu olarak birlikte çalıştığımız ve her birini tanıdığım için mutlu olduğum asistan arkadaşlarıma,

Cerrahinin ekip işi olduğunu her geçen gün daha iyi anlamamı sağlayan klinik, ameliyathane, endoskopi ünitesi ve poliklinik hemşire, personel ve sekreterlerine,

Bu mesleği seçme nedenim olan dayım Op. Dr. Hüseyin Uurlu'ya,

Bugünlere gelmemi sağlayan, desteklerini esirgemeyen annem, babam ve abime

Olduğum kişi olmamı sağlayan, bitmeyen sevgisi ile en yakın arkadaşım sevgili eşime ve biricik kızıma teşekkür ederim.

Dr. Akın ÜNAL

Haziran 2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
GRAFİK LİSTESİ	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Tiroid Embriyolojisi.....	4
2.3. Tiroid Bezi Anatomisi	5
2.3.1. Fasya ve Kas Yapıları	5
2.3.2. Damarlar	6
2.3.3. Lenfatik Sistem	6
2.3.4. Sinirler	8
2.4. Tiroid Fizyolojisi	9
2.5. Radyoaktif İyot.....	12
2.6. Benign Tiroid Hastalıkları	13
2.6.1. Hipotiroidizm	13
2.6.2. Tiroiditler	14
2.6.3. Hipertiroidizm	15
2.7. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım	18
2.8. Tiroid Nodüllerinde Tanısal Yöntemler	20
2.8.1. Ultrason	20
2.8.2. Tiroid Sintigrafisi	23
2.8.3. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans	23
2.8.4. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi.....	23
2.8.5. Tiroglobulin Washout	28
2.8.6. Kalsitonin Washout	29
2.9. Tiroidin Malign Hastalıkları.....	30

2.9.1. Papiller Tiroid Kanseri	30
2.9.2. Folliküler Tiroid Kanseri.....	32
2.9.3. Hurtle Hücreli Tiroid Kanseri	33
2.9.4. Medüller Tiroid Kanseri	34
2.9.5. Anaplastik Tiroid Kanseri	34
2.9.6. Tiroid Lenfoması.....	35
2.9.7. Papiller Tiroid Karsinomunda Anamnez Fizik Muayene Laboratuvar Görüntüleme	35
2.9.8. Papiller Tiroid Karsinomunda Evreleme	36
2.9.9. Papiller Tiroid Karsinomunda Tedavi.....	38
2.9.10. Papiller Tiroid Kanseri Prognoz	40
2.9.11. Postoperatif Tg Ölçümü	46
2.9.12. Postoperatif Görüntüleme	47
2.10. Tiroid Cerrahisi.....	47
2.11. İntraoperatif Sinir Monitörizasyonu.....	49
2.12. Tiroidektomi Komplikasyonları	50
2.13. İmmunohistokimya	50
2.14. Galektin-3	51
2.15. HBME-1	52
2.16. CK-19	52
3. MATERYAL METOD	53
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	66
6. KAYNAKLAR	73

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1 Radyoaktif İyot Uptake'ini azaltan ve artıran faktörler
- Tablo 2 Tiroid nodülüne yaklaşım
- Tablo 3 Tiroid nodüllerinin etyolojisi
- Tablo 4 Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Karakterlerine Göre Malignite Belirteçleri
- Tablo 5 EU – TIRAD(Thyroid İmage Reporting and Data System) Sınıflandırması
- Tablo 6 Sonografik Özellikler, Tahmini Malignite Riski ve İİAB Önerileri
- Tablo 7 Tiroid nodüllerinin sonografik ve klinik özellikleri ve İİAB önerileri
- Tablo 8 Kılavuzların önerdiği İİAB sonuçları raporlama sistemleri
- Tablo 9 Tiroid Sitopatolojisi Raporunda Bethesda Sınıflaması: Tanısal Kategoriler ve Malignite Riski
- Tablo 10 Tiroid Papiller Karsinom Varyantları
- Tablo 11 Diferansiye Tiroid Kanseri TNM Sınıflaması
- Tablo 12 AMES Skorlama Sistemi
- Tablo 13 AGES Skorlama Sistemi
- Tablo 14 MACIS Skorlama Sistemi
- Tablo 15 Differansiye Tiroid Kanserinde Prognostik Skor Sistemleri
- Tablo 16 Genel Bulgular
- Tablo 17 Yaşa göre belirteçler değerleri
- Tablo 18 Nodül boyutuna göre belirteç değerleri
- Tablo 19 İİAB ile patoloji sonuç karşılaştırılması
- Tablo 20 İİAB sonuçları ile belirteçlerin serum ve washout değerleri arasındaki ilişki
- Tablo 21 Patoloji sonuçlarına göre Gal-3, HBME-1 ve CK-19 serum ve washout değerleri arasındaki ilişki
- Tablo 22 Belirteçlerin immunohistokimya sonuçları ile serum ve washout değerleri arasındaki ilişki
- Tablo 23 İİAB ve İHK sonuçları ile patoloji sonucu arasındaki uyum ve duyarlılık/ özgüllük tablosu

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Boyun Kasları

Şekil 2 Tiroid Bezi Damarsal Yapıları ve Anterior Görünümü

Şekil 3 RLS'in inferior tiroid artere göre varyasyonları

Şekil 4 Tiroid Nodüllerinin Sonografik Patternine Göre Malignite Riski

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1 İİAB ile patoloji sonuç karşılaştırılması

Grafik 2 İİAB sonuçlarına göre Gal-3, HBME-1 ve CK-19 serum ve washout değerleri arasındaki ilişki

Grafik 3 Patoloji sonuçlarına göre belirteçlerin serum ve washout değerlerinin kıyaslanması

Grafik 4 Belirteçlerin immunohistokimya sonuçları ile serum ve washout değerleri arasındaki ilişki

Grafik 5 İİAB ve İHK sonuçları ile patoloji sonucu arasındaki uyum ve duyarlılık/özellik grafiği

KISALTMALAR LİSTESİ

Anti Tg: Anti Tiroglobulin

Anti TPO: Anti Tiroid Peroksidaz

cm: Santimetre

DIT: diiyodotirozin

ELİSA: Enzyme linked immunosorbent assay

g: Gram

I 123 İyot: 123 izotopu

I 131 İyot: 131 izotopu

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

kDa: kilodalton

Max: maksimum

MEN: Multipl Endokrin Neoplazi

mg: miligram

Min: minimum

MIT: monoiyodotirozin

ml: mililitre

mm: milimetre

MNG: multinodüler guatr

MÖ: Milattan önce

n: number - sayı

ort: ortalama

ÖBA: önemi belirsiz atipi

ÖBFL: önemi belirsiz folliküler lezyon

pg: pikogram

pH: potential of hydrogen

PTH: Parathormon

RAI: Radyoaktif iyot

RAIU: Radyoaktif İyot Uptake

RET: RET protoonkogeni

RIA: Radyoimmun Analiz

RLS: Reküren Laringeal Sinir
rT3: Reverse Triiyodotreonin
SD: Standart Sapma
SLS: Superior laringeal sinir
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
sT3: Serbest Triiyodotreonin
sT4: Serbest Tetraiodotreonin/Tiroksin
tT3: Total T3
T3: Triiyodotreonin
T4: Tetraiodotreonin/Tiroksin
TBG: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TBPA: Tiroid Bağlayıcı Prealbümin/Transtiretin
Tec 99m Teknesyum
Tg: Tiroglobulin
TPO: Tiroid Peroksidaz
TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH: Tirotropin Stimule edici Hormon
TSI: TSH Stimule edici İmmunoglobulin
US: Ultrasonografi
µg: mikrogram

ÖZET

Amaç: Erişkinde palpe edilebilen tiroid nodüllerinin oranı %3-7 olmasına rağmen son yıllarda hastalıkların tanısında görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması ile birçok asemptomatik hastada tiroid nodülü saptanmaktadır. İnce iğne aspirasyon biyopsinin (İİAB) tiroid nodüllerinin malignite açısından değerlendirilmesinde en uygun maliyetli ve en az invazif yöntem olduğu kabul edilmiştir. Galektin-3, HBME-1 ve CK-19 tiroid kanserinde eksprese edildiği bilinen immunohistokimyasal belirteçlerdir. Tiroid nodülleri nedeniyle opere edilen hastalarda bu belirteçlerin serum ve washout değerleri ölçüldü. Bu sonuçların tiroid nodüllerinde malign benign ayrımı konusunda İİAB ve nihai patoloji sonuçları ile korelasyonu araştırıldı. Böylece tiroid nodüllerinde gereksiz agresif girişimleri önlemek amaçlandı.

Materyal Metod: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Eylül 2017 ile Şubat 2018 tarihleri arasında, tiroidektomi/lobektomi endikasyonu konulmuş ve dışlama kriterlerine sahip olmayan 43 hasta prospektif olarak dizayn edilen araştırmamıza dahil edildi. Tüm hastalardan preoperatif biyokimya tüpüne kan örneği ve postoperatif tüm hastaların İİAB yapılmış olan nodüllerinden washout için örnek alındı. Bu örnekler biyokimya laboratuvarında ELİSA yöntemi ile çalışılarak İİAB ve nihai patoloji sonuçları arasındaki korelasyona bakıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 43 hastadan patoloji sonucu malign olanlarda serum Gal-3 değerleri benign gruba göre düşük bulunmuştur. Yine İİAB sonuçlarına göre Bethesda 3-4-5 olan hasta grubunun serum Gal-3 değerleri, Bethesda 2 olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Bu bulgular literatür ile örtüşmemektedir. Bunun dışında Gal-3'ün washout değerleri, HBME-1'in serum ve washout, CK-19'un serum ve washout değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu belirteçlerle yaş, nodül boyutu ve aynı belirteçlerin immunohistokimya sonuçları arasında korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç: İİAB tiroid nodüllerinin tanısında en maliyet etkin, en spesifik ve sensitif tanı yöntemidir. Fakat İİAB'nin kendine has kısıtlılıkları mevcuttur. Özellikle önemi belirsiz lezyonlarda ve şüpheli folliküler lezyonlarda yüksek oranda benign sonuçlanan bu lezyonlar için gereksiz agresif girişimler uygulanabilmektedir. İİAB'nin tanısal gücünü arttırmak için daha önce de pek çok yöntem kullanılmıştır.

Bu çalışmada hastaların kan ve washout örneklerinde Gal-3, HBME-1 ve CK-19 değerleri çalışıldı. İİAB ve nihai patoloji sonuçları arasındaki korelasyon araştırılan çalışmada literatürdeki bilgilerin aksine malignitede düşük serum Gal-3 değerleri saptanması dışında diğer belirteçlerde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı. Yaş, nodül boyutu ve immunohistokimya sonuçlarına göre de belirteçlerin kan ve washout değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Bu çalışmanın neticesinde Gal-3, HBME-1 ve CK-19'un kan ve washout örneklerinden elde edilen değerleri İİAB'nin tanısıl gücünü arttırmada faydalı bulunmamıştır.



ABSTRACT

Aim: Despite the 3-7% rate of palpable thyroid nodules in adulthood, thyroid nodules are found in many asymptomatic patients with the more frequent use of imaging methods in their diagnosis in recent years. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) is considered to be the most cost-effective and least invasive method for the evaluation of malignancy of thyroid nodules. Galectin-3, HBME-1 and CK-19 are known immunohistochemical markers expressed in thyroid cancer. Serum and washout values of these markers were measured in patients who were operated on for thyroid nodules. We investigated the correlation of these results with FNAB and final pathology results in the detection of malignant benign in thyroid nodules. Thus, it is aimed to prevent unnecessary aggressive interventions in thyroid nodules.

Material and Method: 43 patients without exclusion criteria who underwent thyroidectomy / lobectomy due to thyroid nodule at the General Surgery Clinic of Haseki Training and Research Hospital between September 2017 and February 2018 were included in our prospectively designed study. Preoperative blood samples were taken from all patients. Dominant or FNAB taken nodules were sampled for washout at the end of surgery. These samples were studied by ELISA method in biochemistry laboratory and the correlation between FNAB and final pathology results was evaluated.

Results: Serum Gal-3 levels were found to be lower in patients with malignancies than the benign group. Moreover according to FNAB results, serum Gal-3 values of Bethesda 3-4-5 patients were found to be statistically lower than Bethesda 2 group. These findings do not overlap with the literature. The washout values of Gal-3, serum and washout of HBME-1, serum and washout of CK-19 did not differ significantly between groups. There was no correlation between these markers in regard to age, nodule size, and immunohistochemical results of the same markers.

Conclusion: FNAB is the most cost effective, most specific and sensitive diagnostic method for diagnosing thyroid nodules. However, the FNAB has its own limitations. The final pathologies of undetermined atypia and suspected follicular lesions are highly benign. For these lesions unnecessary aggressive interventions can be applied.

Many methods have been used to increase the diagnostic power of FNAB. In this study Gal-3, HBME-1 and CK-19 values were studied in patients blood and washout samples. In the study investigating the correlation between FNAB and final pathology results, statistically significant results were not found in other markers except for low serum Gal-3 values in malignancy as opposed to information in the literature. According to age, nodule size and immunohistochemical results, there was no correlation between the blood and washout values of the markers. As a result of this study, the values obtained from blood and washout samples of Gal-3, HBME-1 and CK-19 were not found to be useful in increasing the diagnostic power of FNAB.



1- GİRİŞ ve AMAÇ

Toplumda palpe edilebilen tiroid nodüllerinin oranı %3-7 olmasına rağmen son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması ile birçok asemptomatik hastada %19-67 oranında tiroid nodülü saptanmaktadır (1-3). Yüksek çözünürlüklü ultrasonlar ile 2 mm çapındaki fokal lezyonlar dahi tespit edilebilir (4,5). Klinik olarak tanımlanan nodüllerin %5 oranında malign olabileceği bildirilmektedir (1,6,7). Tiroid nodüllerinde temel yaklaşım nodülün benign malign ayırımının yapılması ve uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesidir. Özellikle ultrason eşliğinde yapılan İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) tiroid nodüllerinin benign malign ayırımında kullanılan en maliyet etkin tanısal girişim olduğu kabul edilmektedir (8).

Tiroid kanserlerinin tüm kanserlerin %1'inden daha azını oluşturduğu bilinmektedir (9). Tiroid bezi karsinomu dünya çapında oldukça yaygın bir neoplazi olup 2010 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan bir araştırmada, her yıl 44.670 yeni tiroid kanseri vakası ve 1.690 tiroid kanseri nedeni ölüm olduğunu ortaya koymuştur (10). Papiller karsinom, medüller karsinom ve andifferansiye histolojik tipler gibi tiroid malign lezyonlarının çoğunluğu, ultrasonografi eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile elde edilen örnekler incelenerek tanı konulabilir (11). Benzer şekilde tiroidit gibi otoimmün hastalıklar, hiperplastik nodüller ve kolloid nodüller gibi benign lezyonların tanısı da sitolojik olarak konulabilir (12). Bununla birlikte, malign ve benign lezyonları ayırt edip, kesin bir tanı için genellikle tüm tiroidektomi materyalinin patolojik değerlendirmesi gereklidir. Benign ve malign lezyonlar arasında morfolojik benzerlikler olması (foliküler ve papiller yapının hem benign hem de malign lezyonlarda görülmesi, papiller karsinomun iyi tanımlanmış nükleer özelliklerinin bir kısmının benign lezyonlarda da görülmesi ve subjektif olması), patologlar arasında ciddi değerlendirme farklarına ve aynı lezyonlar için farklı tanımlara yol açmaktadır. Malign benign ayrımı İİAB ile yapılamayan nodüller önemi belirsiz atipi/ önemi belirsiz folliküler lezyon (ÖBA/ÖBFL) veya şüpheli foliküler neoplazi olarak gruplandırılırlar (13-14) ve hastalar genellikle bu nedenle karsinom oranı çok düşük olsa da tanısal bir cerrahi (lobektomi/tiroidektomi) işleminden geçerler (15). Bu

amaçla gereksiz cerrahi tedavilerden hastaları korumak ve tanıyı kuvvetlendirmek amacıyla günümüzde ameliyat öncesi immünhistokimyasal belirteçler, moleküler belirteçler, serum belirteçleri gibi yöntemler kullanılmıştır.

İmmunohistokimyasal olarak evrensel belirteç kabul edilen ve malignitenin saptanmasında en çok kullanılan sitokeratin-19 (CK-19: epitel hücrelerinin yapısal bütünlüğünden sorumlu keratin üyesi bir aile), galektin- 3 (Gal-3: hücre göçü, bağlilik ve apoptozis sürecine dahil) ve Hector Battifora mezotelyal epitop-1 (HBME-1: mezotelyoma hücrelerinin mikrovillusunda ve ayrıca foliküler tiroid tümör hücrelerinde bulunan bir serbest bırakılmamış zar antijeni)'in tanısal yararı hakkında pek çok çalışma mevcuttur (16-21). Bu çalışmaların sonucu tanıda faydalı olduklarını göstermekle birlikte de Matos ve ark (22) tarafından yapılan metaanaliz sonucunda bu belirteçlerin immunohistokimyada beraber kullanımının tanısal duyarlılık ve özgüllüğü arttırabileceği öngörülmüştür.

Yine pek çok belirteç ile birlikte Gal-3, HBME-1 ve CK-19 serumda da çalışılmış ve tanısal açıdan yeterince anlamlı sonuçlar elde edilememiştir (23-27)

Genomik sınıflandırıcılar kullanıldığında bile literatürde kesin kanıtlanmış bir belirteç henüz elde edilmemiştir (28). Bu nedenle, bu tanı yeteneğini artıran bir “belirteç” araştırması devam etmektedir (29).

Bu çalışmada amacımız; İİAB ile sitolojik değerlendirmesi yapılmış olan ve tiroidektomi yapılmasına karar verilmiş hastalarda, serumda ve İİAB yapılmış olan nodüllerden ameliyat sırasında yapılan washout (yıkama aspiratı) ile elde edilen örneklerde Galektin-3 (gal-3), Sitokeratin 19 (CK-19) ve Hector Battiflora Mesothelial Epitop-1 (HBME-1) değerlerine bakılarak sonuçlarının İİAB ve nihai patoloji sonucu ile korelasyonunu değerlendirmek ve ameliyat öncesi benign-malign ayrımı için anlamlı olup olmayacağını araştırmaktır.

2- GENEL BİLGİLER

2.1- Tarihçe

Boynun ön bölümünde yerleşen bu beze tiroid adı, kalkana benzer yapısı nedeniyle verilmiştir(Yunanca; thyreoides=kalkan). Tiroid büyümesine ilişkin ilk gözlemler M.Ö. 2700'lere dayanmakla beraber tiroid ilk kez rönesans döneminde İtalya'da tanımlanmıştır (30).

Fabricius ab Aquapendente 1619'da guatrların tiroid bezinden geliştiğini buldu. Thomas Wharton 1656'da tiroid guddesini "The Thyroid Gland" (Tiroid Bezi) olarak tanımladı. (31). 19. yüzyılda tiroidin patolojik büyümesi yani guatr tanımlanmış, tedavisinde ise iyot açısından zengin bir deniz yosunu kullanılmıştır (30).

Fransa'da Pierre Joseph Dessault (1744-1795) ilk başarılı parsiyel tiroidektomiye 1791 yılında yapmıştır. Guillaume Dupuytren (1777-1835) ilk başarılı total tiroidektomiye 1808 yılında yapmıştır (32).

Tiroid cerrahisi 19.yüzyılın ortalarında %40 mortalitesi nedeniyle ölümcül bir cerrahi olarak düşünülmekteydi (33,34). Genel anestezi, asepsi ve hemostaz alanındaki gelişmeler ile tiroid cerrahisindeki mortalite oranları anlamlı derecede düşüş göstermiştir.

Emil Theodor Kocher (1841-1917) Total tiroidektomiden sonra miksodem geliştiğini gösterdi ve bunu "cachexia strumipriva" olarak adlandırdı. Ancak bunun nedenini ameliyat sırasındaki trakeal travma sonucu ortaya çıkan kronik solunum sıkıntısı olarak tanımladı. Miksödem total tiroidektomi sonrasında tiroid fonksiyonlarının ortadan kalkmasına bağlı olduğunu ilk vurgulayan Felix Semon'dur (31). George Murray ise miksödem ilk etkili tedavisini 1891'de koyun tiroidinden bir ekstratın subkutan enjeksiyonu ile yapmıştır.

Tiroid fizyolojisi, patolojisi ve cerrahisi alanında çalışmaları ile 1909 yılında Nobel tıp ödülü alan Emil Theodor Kocher bu ödülü alan ilk cerrah olarak tarihe geçmiştir.

Billroth'un asistanlarından Sandstrom insanda ilk kez paratiroid bezlerini tanımlamıştır (35). Eiselsberg ilk kez tiroid ve paratiroid dokularının deneysel olarak transplantasyonunu gerçekleştirmiştir (36).

Charles Mayo, 1912 yılına kadar hipertiroidik guatrli hastaları mortalitesiz ameliyat etmiş, strap kaslarının kesilmesi ile tiroide daha kolay ulaşılabilceğini vurgulamıştır. W.Crile ve Lahey'in yaptığı tiroidektomilerde, mortalite oranı %1 civarında tutmayı başarmışlardır. 1953 yılında Crile, tiroid kanserlerinde radikal boyun diseksiyonunun önemini belirtmiştir. (37)

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi, Amerika Birleşik Devletleri'nde Martin ve Ellis tarafından 1930'da bildirilmiştir (38). Son 20 yıldır da tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.2- Tiroid Embriyoloji

Tiroid bezi ilk gelişmeye başlayan endokrin bezdir ve gestasyonun 24. gününde gelişmeye başlar. Farenks tabanının median yüzünde endodermal epitel hücrelerinin proliferasyonu ile oluşmaya başlar (39)

Primitif farinks ve nöral krestten köken alan tiroid bezi 1. ve 2. brakial arklar arasında farinks ön yüzünde, orta hatta endodermden kaynaklanan divertikül şeklinde meydana gelir. Tiroglossal duktusun distal ucundan piramidal lob gelişir. Yedinci haftanın sonunda trakeadaki düzeyine lokalize olur (40). Bu tiroglossal kanal boyunca hatta ötesinde, dil kökünden (lingual tiroid) mediastene kadar ektopik yerleşimli tiroid dokusu bulunabilir. Tiroid bezinin yukarı doğru büyüme sınırı, sternotiroid kasın tiroid kıkırdağa yapıştığı yere kadardır. Fakat arkaya ve aşağı yöne doğru büyümesi sınırlanmamıştır. Bundan dolayı tiroid bezi büyümesi ya da guatr, sık olarak posteriora ve inferiora, hatta mediasten üst kısmına (substernal guatr) uzanabilir (41).

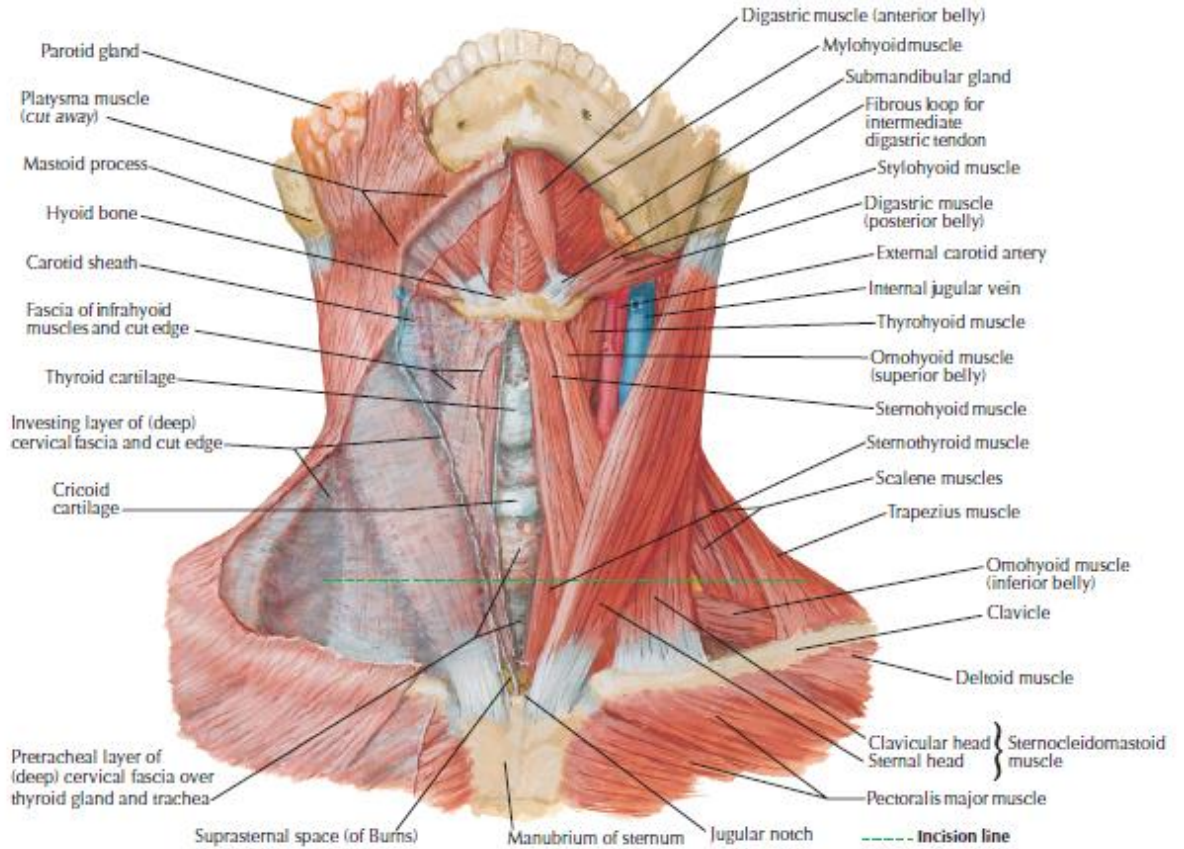
Bezin esas gövdesi, primitif farinksin endoderm tabakasının epitelyum hücrelerinden oluşur. Gestasyonun 11-12. haftalarında follikül formasyonu görülür ve iyot konsantrasyonu ile hormon sentezi başlar (42).

Parafoliküler hücreler tiroid bezi içinde yer alır, kalsitoin sekresyonu yaparlar. Faringeal poşlardan gelişen son yapı olan ultimobrankial cisimden köken alırlar. Ultimobrankial cisim dördüncü ve beşinci brankial poşların füzyonu sonrasında oluşur ve bilateral yerleşimlidir. Nöral krestten göçen hücreler ultimobrankial cismi infiltre ettikleri için C hücreler nöral krest kökenlidir (39).

2.3- Anatomi

2.3.1- Kas ve Fasya

Tiroid bezi trakeanın önünde, 5. servikal ve 1. torakal vertebralar arasında yer alır. Ağırlığı ortalama 20g olup, kadınlarda ve gebelerde daha büyük ve ağırdır. Sağ ve sol tiroid lobları istmus ile birbirine bağlanır. Tiroid loblarının üstünü dıştan içe cilt, ciltaltı yağ dokusu, boyun yüzeyel ve derin fasyası, sternokleidomastoid, omohyoid, sternohyoid ve sternotiroid kaslar örter (şekil 1). Tiroidin 3. lobu olarak kabul edilen piramidal lob, genellikle sol lobdan hyoid kemiğe doğru uzanır. Piramidal lob olguların %40-50sinde vardır (43).



Şekil 1: Boyun Kasları (46)

Boyun derin fasyasının devamı olan pretrakeal fasya tiroid bezinin yalancı kapsülünü oluşturur. Tiroidektomi sırasında strep kaslar laterale ekarte edildiğinde bu gevşek yapılı yapı künt diseksiyon ile tiroid dokusundan ayrılabilir. Tiroid fibröz

yapıdaki gerçek kapsülü, tiroid dokusuna sıkıca yapışır. Doku içerisine fibröz bantlar uzanarak tiroid lobüllerini oluşturur (43).

Derin servikal pretrakeal fasya ön tarafta istmusun üzerine uzanır, varsa piramidal lobu da sarar ve üst pollerin anteromedialine uzanır. Bu kısma anterior suspansuar ligaman adı verilir. Bu fasya posteriora uzanarak, genellikle krikoid kartilaj ve üst 2. ve 3. trakeal halkalara sıkıca yapışır ve lateral lobları posteromedial yüzlerinden askıya alır. Bu ligamana posteromedial suspansuar (Berry) ligaman adı verilir ve rekürren laringeal sinirin en çok hasara uğradığı bölge olma özelliği vardır (44).

Dört paratiroid bezinin her biri %80 oranında, lateral lobun posterolateralinde ve inferior tiroid arterin 1 cm çevresinde bulunur. Alt paratiroid bezleri rekürren laringeal sinirin anteromedialinde, üst paratiroid bezleri ise rekürren laringeal sinirin posteromedialindedir (31).

Üst paratiroid bezleri tiroid bezi üst kutbu posterolateralinde, alt paratiroid bezleride inferior tiroid arterin tiroide girdiği yere yakın yerleşimdedir (45).

2.3.2- Dolaşım

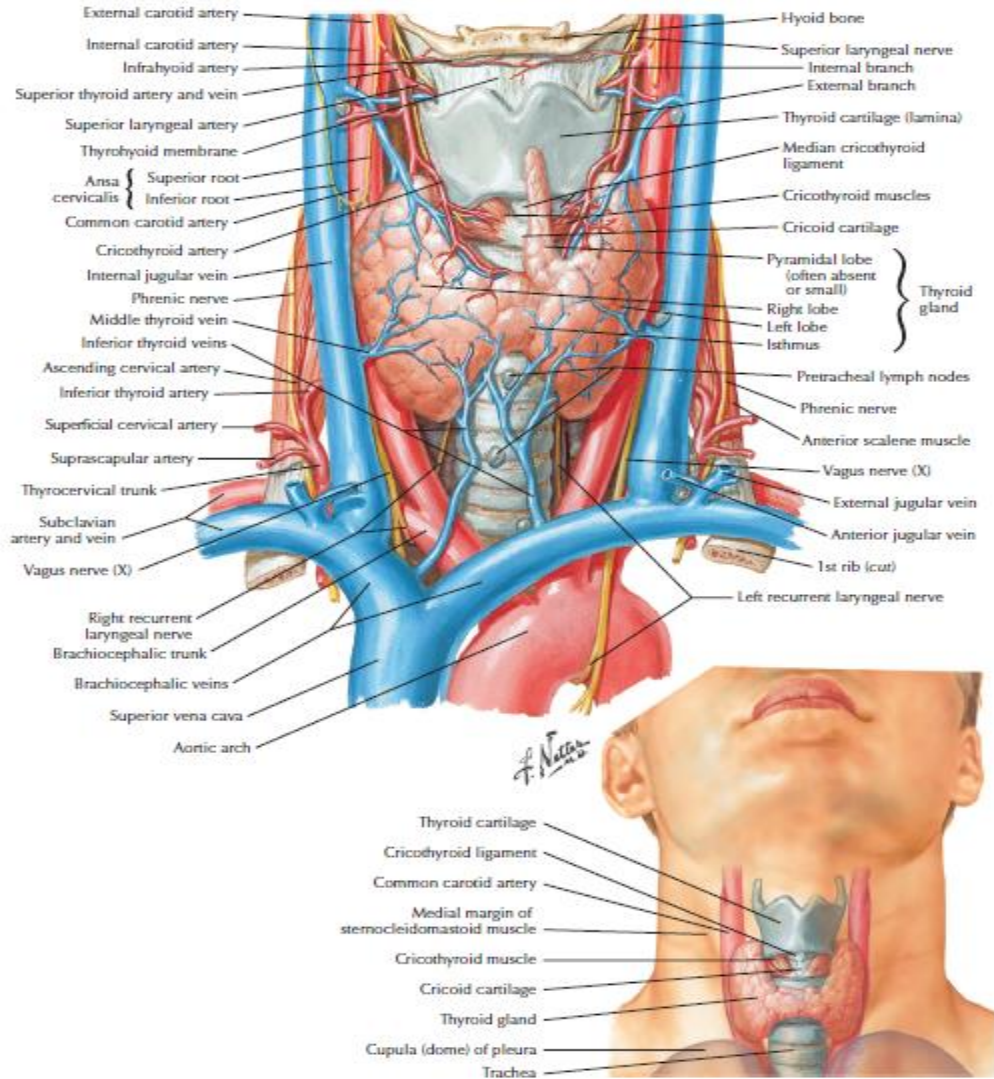
Tiroid bezinin arteriyel kanlanması superior ve inferior tiroid arter ve %10 oranında tiroidea ima arterinden kaynaklanır. Tiroid bezinin arterleri tiroidin gerçek kapsülü ile yalancı kapsül (pretrakeal fasya) arasında bulunur. Bu arterler arasında çok yoğun anastomoz vardır. Tiroidea ima aortik arkustan veya brakiosefalik trunkus (inominat arter) kaynaklanır (43).

Superior tiroid arter eksternal karotis arterin, inferior tiroid arter ise subklavien arterden çıkan tiroservikal trunkusun dalıdır. Tiroid bezi adrenal bezden sonra vücudun en çok kanlanan organıdır(5ml/dk) (43).

Superior tiroid ven, arter ile birlikte internal juguler vene boşalır. Middle tiroid ven %50 oranında bulunur ve tek başına, internal juguler vene drene olur. Inferior tiroid venler ise brakiosefalik trunkusa dökülür (43).

2.3.3- Lenfatik Sistem

Tiroid bezi yaygın bir lenfatik ağı sahiptir. Her iki tiroid lobuna istmus ile bağlı olan intraglandüler lenfatik damarlar; pretiroidal yapıları ve lenf bezlerini drene ederler. Pretrakeal, paratrakeal, özofageal, üst, orta, alt jugüler, peritiroidal, reküren laringeal sinir (RLS), superior mediastinal, retrofarengeal olarak rejyonel lenf bezleri mevcuttur. Bu lenf bezleri yedi düzeyde sınıflandırılabilir. İki karotis kılıfı arasında kalan bezler santral kompartman; damarların lateralinde kalanlar ise lateral kompartman olarak bilinirler. Tiroid kanserleri bu bölgelerden herhangi birine metastaz yapabilir. Santral bezlere metastaz olmaksızın lateral bezlere “skip” metastaz da görülebilmektedir (34).



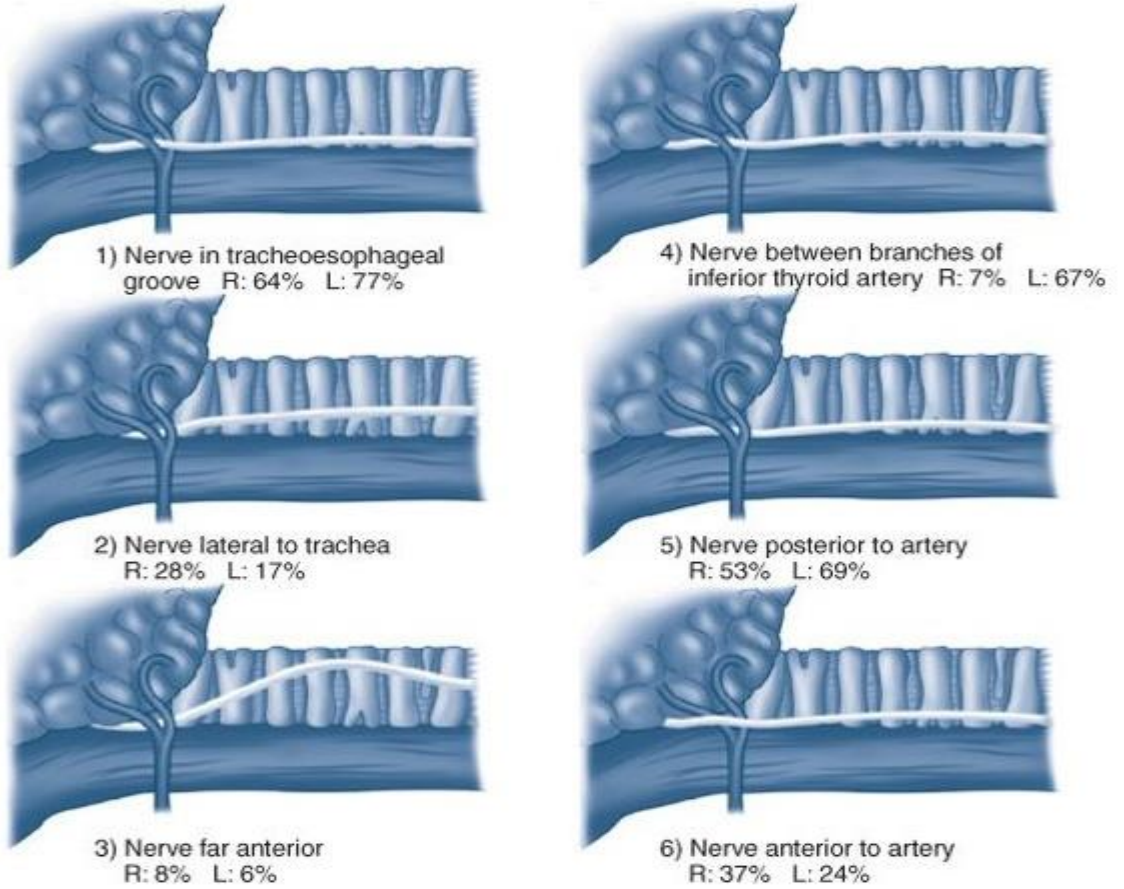
Şekil 2: Tiroid Bezi Damarsal Yapıları ve Anterior Görünümü (46)

2.3.4- Sinirler:

Tiroid bezinin ana innervasyonu otonom sinir sistemi ile gerçekleşir. Tiroidin sempatik innervasyonunu sağlayan lifler süperior ve orta servikal gangliondan gelir ve tiroidi besleyen damarlarla tiroide ulaşırlar. Parasempatik lifler vagus kaynaklı olup, laringeal dallar ile tiroide ulaşırlar (47).

Tiroid, inferior laringeal sinir (rekürren laringeal sinir, RLS), süperior laringeal sinirin eksternal dalı ve servikal sempatik zincir ile yakın komşuluktadır. Dolayısıyla tiroid cerrahisi sırasında travmaya uğrayabilirler.

Sol RLS vagustan ayrılarak arkus aortanın etrafından dolaşarak boynun medialinden trakeoözefageal oluktan yukarı doğru seyrederek. Sağ RLS vagustan ayrıldığı yerde sağ subklaviyen arterin etrafından dönerek yukarı doğru ilerler. Sağ RLS soldakine göre daha oblik seyirlidir. Rekürren laringeal sinirler inferior tiroid arteri geçerken çeşitli varyasyonlar gösterebilir (47).



Şekil 3: RLS'in Inferior Tiroid Artere Göre Varyasyonları (47)

Sağ RLS %0,5-1 oranında nonrekürren olabilir. Nonrekürren sol RLS çok nadir olmakla birlikte situs inversus ve sağ taraflı aortik arkli hastalarda raporlanmıştır. RLS'nin son segmenti sıklıkla Zuckerkandl tüberkülünün altında ve Berry ligamanına yakın yerleşimlidir. Sinir özellikle bu bölgede travmalara daha çok maruz kalabilmektedir. RLS ler larinksin posteriorunda krikotiroid kasa girerek sonlanır (47).

RLS krikotiroid kas dışındaki tüm intrensik larinks kaslarını innerve eder. Tek taraflı RLS hasarında ipsilateral vokal kord paralizi görülür. Kord paramedian ve abduksiyon pozisyonunda kalır. Paramedian kord ses zayıflamasına neden olurken, abduksiyonda paralitik kalması durumunda ses boğuklaşır ve etkisiz öksürüğe neden olur. Bilateral RLS yaralanmasında havayolu tıkanıklığı, acil trakeostomi gereksinimi ve tam ses kaybı görülebilir (47).

Superior laringeal sinir (SLS), vagustan ayrılarak internal karotid arterle beraber seyrine devam eder ve hyoid kemik seviyesinde internal ve eksternal olmak üzere dallarına ayrılır. İnternal dal supraglottik larinksin duysal innervasyonunu sağlar. Tiroidektomilerde çok nadiren yaralanır fakat yaralanması durumunda aspirasyona neden olabilir. Eksternal dal ise superior tiroid arterle beraber seyrederek krikotiroid kası innerve ederek sonlanır. Eksternal dalın yaralanmalarında ses yorulması ve tiz seslere çıkamamaya yol açar (47).

2.4- Fizyoloji

Günlük ortalama iyot ihtiyacı 0,1mg'dır ve bu miktar balık, süt, yumurta ekmek ve tuz gibi besinlerden karşılanabilmektedir. Mide ve jejunumda iyot hızlıca iyodide dönüşür, kanla emilir, buradan eşit şekilde ekstraselüler boşluğa yayılır. İyodid adenozin trifosfat (ATP) bağımlı bir işlemle tiroid follüküllerine aktif transport edilir. Toplam vücut iyot içeriğinin >%90'ı tiroidde depolanır. Kalan plazma iyotu renal yolla atılır (34).

Tiroid hormon sentezinde ilk basamak iyot yakalanması, iyodidin aktif transportla, tiroidin bazal membranından intrinsik membran protein, sodyum/iyot (Na/I) simportör yoluyla geçiştir. Tiroglobulin (Tg) büyük bir glikoprotein (660kDa) olup, tiroid follikül hücrelerinde bulunur ve dört tirozin kökü vardır. Tiroid

hormon sentezinin ikinci basamağı iyodidin iyodine oksidasyonu ve Tg üstündeki tirozin köklerinin, monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşturmak üzere iyodinasyonudur. Her iki işlem de tiroid peroksidaz (TPO) tarafından katalizlenir. Üçüncü basamak iki DIT molekülünün teraiyodotironin veya tiroksin (T4) olmak üzere birleşmesi ve bir DIT molekülünün, bir MIT molekülü ile 3,5,3'-triiodotironin (T3) veya 3,3',5'-triiodotironin revers (rT3) oluşturmak üzere birleşmesidir. TSH tarafından uyarıldığında tirositler Tg içeren hücre zarını çevrelemek için psödoayaklar oluşturur ve sonra enzim içeren lizozomlarla birleşir. Dördüncü basamakta, Tg'in hidrolize olmasıyla serbest iyodotironinler (T3 ve T4) ve mono – diiyodotironinler salınır. Daha sonra beşinci basamakta deiyodinize olarak tirositlerce tekrar kullanılacak olan iyodidleri üretir (34).

Ötiroid durumda, T4 tümüyle tiroid bezi tarafından üretilir ve salınırken, total T3'ün sadece %20'si tiroid tarafından üretilir. T3'ün büyük kısmı periferde T4'ün deiyodinasyonu ile gerçekleşir. Bir kısım T4, T4'ün iç halkasının deiyodinasyonu ile metabolik olarak inaktif ürün olan rT3'e dönüşür. Graves veya toksik MNG gibi hastalıklarda tiroid bezinden salınan T3 oranı dramatik olarak yükselebilir (34).

Tiroid hormonları serumda tiroid bağlayıcı globulin, tiroid bağlayıcı prealbumin ve albumin gibi taşıyıcı proteinlerle taşınır. Tiroid hormonlarının küçük bir bölümü (%0,02) serbesttir ve fizyolojik aktif bileşendir. T3, plazmada dolaşan düzeyi T4'e göre çok daha düşük olmasına rağmen daha aktif olan tiroid hormondur. T3, T4'e göre proteinlere daha gevşek bağlıdır, böylece dokulara daha kolay geçer. T3'ün yarı ömrü 1 gün iken T4'ün yarı ömrü 7 gündür (34).

Tiroid hormon sekresyonu hipotalamik-pituiter-tiroid aksı tarafından kontrol edilir. Hipotalamus tirotropin releasing hormon (TRH) üretir. Bu hormon hipofizi TSH salgılaması için uyarır. TSH tiroid için major bir büyüme faktörüdür.

TSH, iyot tutulumunu, tiroid hormon salgılanmasını ve salınımını, ek olarak tiroid bezinin selüleritesinde ve vasküleritesinde artışı sağlar. TSH'nın bazı iyi differansiye tiroid kanserlerine ait hücre gruplarının in vitro olarak büyümesini ve invaziv karakterini stimüle ettiği de gösterilmiştir. TSH iki stimulusa yanıt olarak salınır; TRH düzeylerinin artması ve T3 düzeylerinin azalması. TSH salgılanması yine T4 ve T3 tarafından negatif feedback ile düzenlenir. Periferik T4 lokal olarak

hipofizde deiyodinize edilerek T3'e dönüşür; bu da TSH sentez ve salınımını direkt olarak inhibe eder. T3 aynı zamanda TRH salınımını da inhibe eder (1,34).

Tiroid bezinin otoresülasyon yeteneği de olup, TSH'dan bağımsız kendi fonksiyonunu modifiye etmeye olanak sağlar. Düşük iyot alımına adaptasyon olarak, bez T4 yerine T3 sentezlemeyi tercih eder, böylece salgılanan hormonun etkinliği artar. İyot fazlalığı durumunda, iyot transportu, peroksit oluşumu ve tiroid hormon sentez ve salgısı inhibe olur. Aşırı dozda iyot önce organifikasyon artışına yol açabilir, ardından supresyon görülür. Bu fenomen Wolff-Chaikoff etkisi olarak adlandırılır (34).

Epinefrin ve insan koryonik gonadotropin hormonu tiroid hormon üretimini uyarır. Bu nedenle tiroid hormon düzeyleri gebelikte ve mol hidatiform gibi jinekolojik malignitelerde artar. Glukokortikoidler ise tiroid hormon üretimini inhibe eder. Şiddetli ağır hastalarada periferal tiroid hormonları TSH düzeyinde kompensatuar bir artış olmadan azalabilir, bu durum Ötiroid Hasta Sendromuna yol açar (34).

Tiroid hormonları, vücutta çeşitli dokularda oksijen tüketimini ve ısı üretimini arttırarak bazal metabolizma hızını arttırır. Tiroid hormonlarının çeşitli organ sistemleri üzerinde de spesifik etkileri vardır. Özellikle fetal beyin gelişimi ve kemik maturasyonu için önemlidirler. T3 oksijen tüketimini bazal metabolik hızı ve ısı üretimini arttırır, pozitif inotropik ve kronotropik etki gösterir. Tiroid hormonları beyindeki respiratuar merkezin normal hipoksik ve hiperkapnik durumunu korumasını sağlar. Bunun dışında gastrointestinal motiliteyi arttırır, kemik ve protein turnoverını arttırır. Glikojenoliz, hepatik glukoneogenez, intestinal glukoz emilimini arttırırlar. Lipolizde artış, kolesterol sentezi ve döngüsünde artışa yol açarlar (47).

Kronik hipertermi ve kronik starvasyon TSH'da kompensatuvar bir artma ile birlikte veya birlikte olmaksızın, hem T3 hem de T4 düzeylerinde belrigin azalmaya neden olur (1).

Tiroid reseptörleri steroid hormon reseptör ailesindendir. Tiroid reseptörlerinin ekspresyonu periferal tiroid hormon konsantrasyonları ile düzenlenebilir, düşük periferal serum tiroid hormon konsantrasyonları kompensatuar yanıt olarak reseptör sayılarında artışa yol açar (1).

Tiroglobulin (Tg) folikül içindeki kolloid matriksin primer komponentidir. MIT ve DIT'in T3 ve T4'e dönüşümü sırasında periferik kan dolaşımına Tg kaçacağı olur ve biz de bu miktarı ölçeriz (1). Tg ölçümünün iki önemli endikasyonu:

1. Tiroidektomi sonrası reküren veya rezidü diferansiye tiroid kanserlerin (papiller, folliküler, Hurthle hücreli karsinomlar) saptanması amacıyla Tg düzeyi bakılır.
2. Eksojen tiroid hormon alımının gerçek hipertiroididen ayrımının yapılabilmesi için Tg düzeyi bakılır (eksojen tiroid hormonu alımında Tg süpresyonu olur, hipertiroidide ise Tg normal veya yüksek olarak saptanır) (49). Tg kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir. Gebelerde ve yenidoğanlarda yüksek düzeylerde.

Graves hastalığı ve Hashimoto hastalığı en çok bilinen otoimmün tiroid hastalıklarıdır. Diffüz guatr veya hipotiroidi saptanan bir hastada otoimmün tiroidit tanısı konulabilmesi için serum anti-TPO veya daha az duyarlı olan anti-TG ölçümleri yapılır. Hashimoto otoimmün tiroidit tanısı alan hastaların %95'inde, Graves hastalarının %50-85'inde bu antikorlar pozitifdir. Tg ve TPO otoantikorları, toplumda normal kişilerin %10'unda düşük titrelerde pozitif bulunabilir (50).

TSH reseptörünün membran dışı kısmına karşı oluşmuş olan TSH stimüle edici immunglobülin (TSI) Graves hastalarının %90'ında pozitifdir (51). Etkilenmeyen bireylerde ve diğer otoimmün hastalıklarda TSI saptanmaz. Antikoron negatif olması Graves hastalığını dışlamaz. Gebede neonatal hipertiroidi riskini araştırmak amacıyla, radyonüklid tiroid-uptake yapılamayan emziren kadınlarda, Graves hastalığını postpartum tiroiditten ayırmak için ve tiroid ilişkili oftalmopatisi olan ötiroid hastalarda Graves hastalığı tanısı için TSI ölçülmektedir.

Kalsitonin tiroid loblarının superolateral kısmında yerleşen parafoliküler C hücrelerinden salınan 32 amino asitlik bir polipeptiddir. Başlıca etkisi kalsiyumun kemiklerden rezorbsiyonunu inhibe ederek periferik serum kalsiyum düzeylerini düşürmektir. Periferik dolaşımdaki serum kalsiyum değerlerinde artış olması kalsitonin salınımını uyarır. Kalsitoninin spesifik etkisi osteoklastlardaki yüzey reseptörleri üzerinedir. Kalsitonin reseptörleri renal tubuler epitelyum ve lenfositlerde de bulunur. Tiroidin medüller karsinomu gibi klinik olarak aşırı kalsitonin salınımı salınımı olan hastalarda periferik kalsiyum metabolizmasında çok az değişiklik olur. Medüller tiroid kanserini saptamak amacıyla tüm tiroid

kitlelerinde rutin olarak kalsitonin bakılması konusunda evrensel bir görüş birliği yoktur (1).

2.5- Radyoaktif İyot (RAİ)

T3, T4 ve TSH'ın daha dikkatli biyokimyasal ölçümleri nedeniyle radyoaktif iyot uptake testi daha az kullanılmaya başlanmıştır (1).

Radyoaktif iyot-uptake (RAIU) tirotoksikoz nedenlerinin ayırıcı tanısında kullanılan bir tanı yöntemidir. İyot 123 (I-123) en ideal izotoptur. I-131 ve teknesyum (Tc-99m) I-123'e benzerdir ve bunlar da kullanılır (48). Tiroid boyutlarını ultrasonografiden daha iyi ölçer, tiroid bezinin total ve bölgesel fonksiyonunu gösterir. Sintigrafi nodül belirlemede ultrasonografiye göre daha az duyarlıdır. TSH düşük olan hastalarda nodül fonksiyonu hakkında bilgi verir. 1 cm'den küçük nodüller sintigrafide gösterilemez ancak büyük nodüller hipoaktif, normoaktif, hiperaktif olarak görüntülenebilir. Toksik adenomda hiperaktif olan büyük nodül ve etraf doku silik olarak görünür. Graves hastalığında homojen tutulmuş büyük tiroid bezi saptanır. Benign tiroid nodüllerini malign nodüllerden ayırmada sınırlıdır. Benign ve malign nodüllerin çoğu hipoaktif (soğuk) olabileceğinden ultrasonografi ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ile birlikte sitolojik inceleme gerekmektedir.

Tablo 1: Radyoaktif İyot Uptake'ini azaltan ve artıran faktörler

Uptake'i azaltan ve artıran faktörler

Artıran Faktörler	Azaltan Faktörler
• Hipertiroidi (diffüz ve nodüler) • İyot eksikliği • Subakut / sessiz tiroitin iyileşme dönemi • Hashitoksikoz • Enzim defektleri • Antitiroid ilaçların ani kesilmesi • TSH verilmesi • Eksojen TSH salgılayan tümörler • Hamilelik • Lityum • Hipoalbuminemi • Teknik hata	• Hipotiroidi (primer veya sekonder) İyot yüklenmesi (oral kolelistograf maddeleri, yağ-bazlı iyotlu kontrast maddeler, bronkografik ajanlar, myelografik ajanlar, iyot içeren antiseptikler, lugol solüsyonu, amiodarone, bazı multivitaminler, iyot içeren öksürük şurupları) • İlaçlar (tri-iodotironin, L-tiroksin, propiltiourasil, metimazole, adrenokortikosteroidler, bromidler, sulfonamidler, yüksek dozlarda salisilatlar, perklorat, fenilbutazon, thiosianat, nitratlar, cıva bileşikleri) • Subakut / sessiz tiroidit • Kronik atrofik tiroidit • Tiroid hormon tedavisi • Böbrek yetmezliği • Konjestif kalp yetmezliği • Boyuna veya kraniuma radyoterapi • Ektopik tiroid hormonu sentezleyen tümörler • Cerrahi veya radyoaktif tedavisi sonrası • Teknik hata

2.6- BENİGN TİROİD HASTALIKLARI

2.6.1- Hipotiroidizm:

Tiroid bezinin hormon üretimindeki yetersizliğinin sonucudur. Çoğu gelişmemiş ülkede, iyot alım yetersizliği büyük oranda hipotiroidi ile sonuçlanır. Gelişmiş ülkelere hipotiroidinin en sık nedenleri Hashimoto tiroiditi, RAİ tedavisi veya cerrahidir (1).

İyot alımının kronik yetersizliğinin bir sonucu olarak T4 ve T3 üretimi azalır. Şiddetli vakalarda serum T3 ve T4 seviyeleri düşük TSH yüksektir. Tiroid bezinin diffüz olarak büyümesi sıklıkla görülebilir. Fokal nodüler hiperplazi alanları gelişebilir ve nodül oluşturabilir. Nekroz, skarlaşma ve hemoraji izlenebilir ve fibröz büyüme ile sonuçlanır ve buna bezin sıklıkla asimetrik şekilde belirgin büyümesi eşlik eder (1).

Radyasyon sonrası hipotiroidizm planlı klinik hipotiroidizm, belirli hastalıkların I131 ile tedavisinin bir sonucu olabilir (1).

Subtotal veya total tiroidektomi etkili şekilde hipotiroidizm oluşturur. Postoperatif hipotiriodizm oluşumunu etkileyen diğer faktörler antitiroid ilaç uygulanması, diyetle iyot varlığı ve kalan dokuda lenfositik infiltrasyondur. Eğer fazla miktarda metimazol ve propiltiourasil verilirse de hipotiroidizme neden olur (1).

2.6.2- Tiroiditler:

Hashimoto Tiroiditi: Yetişkinlerde hipotiroidizmin en büyük nedenidir, tiroisitlerin otoimmün aracılı yıkımıdır. Kadınlarda daha sıktır. Tiroid hücre fonksiyonlarındaki değişiklikler T3 ve T4 üretimini bozar. Bu hücresel reaksiyonlar, lenfosit infiltrasyonu ve fibrozise neden olur. Tiroid peroksizdaz antikorlar ilk kompleman fiksasyon sürecinin olası anahtar mediatörleridir. Nihayetinde TSH baskılayıcı antikor oluşun hastalarda hipotiroidizm klinik tablosu oluşur (1).

Akut Süpüratif Tiroidit: Genellikle üst solunum yollarının şiddetli piyojenik infeksiyonları sonucu ortaya çıkan ve nadir görülen bir tiroidit tipidir. Tek taraflı ve lokalize şiddetli ağrı ile prezente olur. En sık MRSA dahil olmak üzere stapylococcus türleri ve streptococcus türleri etkendir. Abse drenajı ve antibiyoterapi ile tedavi edilirler (1).

Subakut Tiroidit: Kadınlarda erkeklerden iki kat daha fazla görülen bu tiroidit tipinin ortalama görölme yaşı 40'tır. Kesin nedeni bilinmese de viral ya da otoimmün kökenli olabileceği düşünölmektedir. Çoğu hastada önce üst solunum yolu öyküsü mevcuttur. Servikal bölgede diffüz bir şişlik ve ağrıda ani bir artış ile ortaya çıkar. Hastaların üçte ikisinde ateş, kilo kaybı ve şiddetli halsizlik vardır. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde yabancı cisim tipinde dev hücreler görölmesi tanı koydurucudur. Kortikosteroidler ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ile tedavi semptomların azaltılmasında etkilidir (1).

Riedel Struma: Riedel tiroiditi, tüm bezi tutan kronik inflamatuvar sürece sekonder gelişen sert bir tiroid bezi ile karakterize nadir bir durumdur. Trakea, özofagus ve

rekürren sinire doğru uzanım nedeniyle şiddetli rahatsızlık semptomları ortaya çıkabilir. Sonuç olarak hastalarda hava yolu obstrüksiyonu ve disfaji gelişebilir. Semptomların tek taraflı olması maligniteyi düşündürür ve cerrahi gerektirir. Tiroid hormon replasmanı, kortikosteroidler veya tamoksifen ile tedavi etkili olabilir. Trakeal ve özofageal obstrüksiyon varsa belirtileri gidermek adına cerrahi müdahale gerekebilir (1).

2.6.3- Hipertiroidizm

Tiroid bezinin cerrahi tedavi gerektirebilen hastalıklarından birisidir. Hipertiroidi tiroid bezine ait nedenlerden ötürü ortaya çıkan tirotoksikozis durumudur. Bezin T3 ve T4 hormonlarını normalden fazla olarak ortama salgılanması ile oluşur. En sıklıkla ya tiroid bezinin kontrol dışı aşırı hormon üretmesi (Graves hastalığı ve toksik nodüler guatr) ile ya da tiroidin içerisinde üretilerek depo edilmiş hormonların foliküler hücrelerin destrüksiyonu (tiroidit) ile ortama hızlı bir şekilde geçici olarak salınması ile ortaya çıkmaktadır. Bunların dışında çok nadir olarak görülen iyot ile indüklenen hipertiroidizm (Jod-Basedow hastalığı), TSH salgılayan hipofiz tümörü ve insan koryonik gonadotropini (hCG) salgılayan koryokarsinomun tiroid bezinden aşırı tiroid hormonu salgılanması ile hipertiroidi olabilmektedir (52).

Tiroid bezinden ya da ektopik tiroid dokularından kaynaklanan hipertiroidizm durumlarında üç tip tedavi şekli uygulanabilmektedir. Bunlar; anti-tiroid ilaç, radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi ve tiroidektomidir (52).

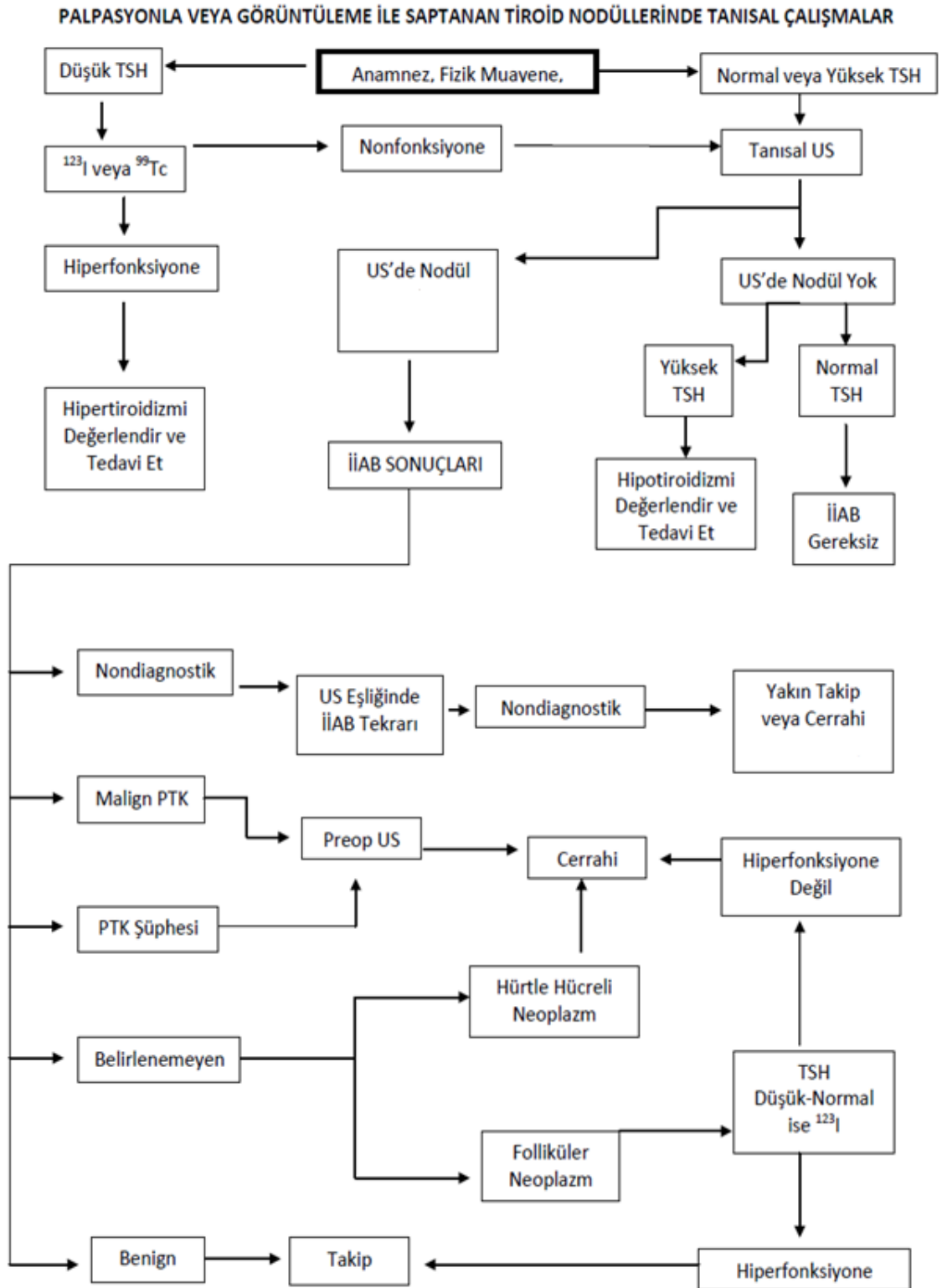
Graves (diffüz toksik guatr) hastalığı ve toksik (soliter ya da çoklu) nodüler guatr ise cerrahi ile tedavi edilebilir hipertiroidi nedenlerinin en başlarında yer almaktadır. Ancak bu hastalıkların da tek tedavi seçeneği tiroidektomi değildir (52).

Graves Hastalığı: Hipertiroidinin en sık nedenlerinden birisi otoimmün bir hastalık olan diffüz toksik (graves hastalığı) guatrdır. TSH reseptörlerine karşı gelişen otoantikorların hastalığın etyopatogenezinde rolü olduğu bilinmektedir. Klinik olarak tiroid bezi iki taraflı diffüz olarak büyümüştür (52).

Bugün için genel yetişkin hasta grubunda Graves hastalığı için RAİ veya tiroidektomiden birinin diğerinden daha üstün bir tedavi olduğunu gösteren herhangi bir kanıt elde edilememiştir. Ağır ve aktif oftalmopatisi olan hastalarda cerrahi ilk tercih olabilir. Eğer diffüz toksik hiperplaziye eşlik eden hipo veya normoaktif nodüllerden en az birisinde şüpheli ya da kanser tanısı almış olması durumunda yine tiroidektomi tercih edilmelidir. Graves hastalığına eşlik eden nodüllerde kanser saptanma oranı %1,3-2,2 arasındadır (52). Gebelerde de en uygun tedavi ikinci trimesterde cerrahidir. Antitiroid ilaçlara karşı ciddi alerjik reaksiyon, toksisite ya da intoleransın gelişmesi bu hastalarda etkin ve hızlı bir tedaviye olan ihtiyacı ortaya çıkarmaktadır. Bu hastalarda RAİ tedavisinin etkinliğini göstermesi için en az altı hafta geçmesi beklendiğinden ve bu süre içerisinde hastaların antitiroid ilaçları da kullanamayacak olmaları tiroidektomiye tek seçenek olarak bırakmaktadır (52).

Toksik nodüler guatr: Soliter veya multinoduler olabilir. Bu durum iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayan hastalarda daha sıklıkla görülmektedir. Multinoduler toksik guatr uzun süredir nodulleri olan yaşlı kişilerde rastlanmaktadır. Soliter nodül ise daha çok orta yaşlı kişilerde görülmektedir. Nodüllerin dışında kalan tiroid dokusu baskılanmıştır. Antitiroid ilaç kullanan hastalarda %95 oranında yineleme görülmektedir. Ancak cerrahi veya RAİ tedavisini kabul etmeyen ya da bu tedavileri alamayacak kadar düşükün hastalarda antitiroid ilaç tedavisi düşünülebilir (52).

Tablo 2: Tiroid nodülüne yaklaşım



2.7- Tiroid Nodülüne Yaklaşım

Tiroid nodülleri, tiroid bezi içinde ayrı ve radyografik olarak ayırt edilebilir bir lezyondur (1). Artan sayıda tiroid nodülleri insidental olarak tespit edilmektedir ve nedeni muhtemelen görüntüleme tekniklerinin artan kullanılabilirlikleri ve daha gelişmiş olmasından kaynaklanmaktadır. Palpabl tiroid nodüllerinde erkeklerin %1'inde kadınların %5'inde rastlanır ve genel olarak %3-7 arasında rastlanır. Ultrasonla saptanabilen tiroid nodüllerine seçilmemiş hastaların %19-67'sinde rastlanır (1-3). Klinik olarak tanımlanan nodüllerin %95 benign, %5 malign olduğu bildirilmektedir (1,6,7).

Finlandiya'da yapılan bir çalışmada; herhangi bir sebeple hayatını kaybeden 101 kişiye otopsi yapılmış ve vakaların 36'sında (%35,6) papiller tiroid kanseri (PTK) saptandığı bildirilmiştir (53). Ülkemizde yapılan otopsi çalışmasında ise 108 vakanın 36'sında (%33,3) tiroid nodülü, 4 (%3,7) vakada ise PTK saptandığı bildirilmiştir (54). Tiroid nodülleri sık görülse de çoğuna herhangi bir müdahale gerekmez. Tiroid nodüllerinde rezeksiyon için üç endikasyon sınıfı olduğu gerçeğine odaklanarak bu durum basitleştirilebilir; 1-lokal bası veya inflamatuvar semptomlar 2-hiperfonksiyon ve 3-malignite veya şüphesi (1).

Benign tiroid nodüllerinin en sık nedenleri olarak kolloidal nodül, tiroiditler, basit veya hemorajik kistler, foliküler adenom (FA) sayılabilirken; malign tiroid nodüllerinin en sık sebepleri papiller tiroid kanseri (PTK), Folliküler Tiroid Kanseri (FTK), Medüller Tiroid Kanseri (MTK) ve daha nadir olarak Anaplastik kanser, Tiroid Lenfoması ve Metastatik kanserler olarak bilinmektedir (55).

Tablo 3: Tiroid nodüllerinin etyolojisi

Benign Patolojiler	Tiroid Kanseri	Diğer Kanseler
Multinodüler Guatr (MNG)	Papiller Karsinom	Lenfoma
Kronik Lenfositik Tiroidit	Foliküler Karsinom	Sarkoma
Basit veya Hemorajik Kist	Kötü Diferansiye Karsinom	Teratoma
Foliküler Adenom	Medüller Karsinom	Diğer Tümörler
Subakut Tiroidit	Anaplastik Karsinom	Metastatik Tümörler

Soliter nodülü bulunan bir hastanın tetkikleri dikkatli bir anamnez ve fizik muayene ile başlar. Hipertiroidizmin klinik kanıtları, hikayede ve fizik muayenede değerlendirilmelidir. Ağrı, şişlik, disfaji, dispne ve boğulma hissi gibi lokal semptomlar hakkında sorular sorulmalıdır. Bir tiroid nodülü içinde en yüksek malignite riski taşıyan gruplar çocuklar, erkek hastalar, 30 yaşından genç erişkinler veya 60 yaşından büyükler ve radyasyona maruz kalanlardır. Kişisel anamnez ve aile öyküsü, ailevi medüller karsinom, MEN2 gibi spesifik endokrin hastalıklar veya Gardner sendromu ve Cowden sendromu gibi polipozis öyküsü açısından değerlendirilmelidir (1).

Soliter nodülü olan genç hastalarda kanser insidansı yüksektir (15 yaş altında %45). Yaşlı hastalarda yeni nodüllerin görülmesi yüksek kanser riskini akla getirir (65 yaş üstünde yaklaşık %45). Tiroid kanserlerinin en sık görüldüğü yaşlar; PTK için 25-35 yaş, FTK için 40-55 yaş, MTK için 45 yaş (sporadik form) ve anaplastik kanser için 60 yaş üstüdür. Kadınlarda tiroid nodülleri daha fazla görülmesine rağmen, kanser insidansı erkeklerde üç kat daha fazla görülür (56).

Genel olarak tiroid hastalıkları tiroid kanseri ile birlikte gitmez, fakat Hashimoto tiroiditi ile birlikte lenfoma insidansında artma bildirilmiştir (56). Obstruktif semptomları olan hastalarda karsinom insidansı %0-10 arasındadır. Bunun aksine tiroid kanserli hastaların %5'inden azında lokal semptomlar vardır (56).

Tiroid patolojisi olan bütün hastalarda anterior ve posterior servikal üçgenler patolojik LAP açısından değerlendirilmelidir. Çok sayıda nodül ve diffüz nodularite sıklıkla benign tanı ile ilişkiliyken, sert soliter nodül, özellikle yaşlı erkeklerde daha çok malignite lehinedir. Nodülün kendisini çevreleyen kasa yapışık olması malignite açısından şüphe uyandırır. Ultrasonda saptanan ancak fizik muayenede palpe edilemeyen nodüller, palpe edilebilen nodüllerle benzer boyut ilişkili malignite riskine sahiptir (1).

Laboratuvar testleri nodüler tiroid hastalıklarının incelemesinde genelde yardımcı olamamaktadır. Tiroid hormon değerleri genellikle normaldir ve diferansiye tiroid kanserleri için özgül tümör belirleyicileri yoktur. Serum tiroglobulin değerleri folliküler epitelden köken alan diferansiye kanserlerde yüksek, anaplastik ve medüller kanserlerde normal veya düşük olarak saptanır. Fakat benign ve malign soliter tiroid nodüllü hastalar karşılaştırıldığında Tg düzeylerinde önemli farklılıklar

bulunmamıştır. Medüller tiroid karsinomu olan hastaların ise %75'inde kalsitonin yüksektir (56).

2.7.1- Folliküler Adenom

Benign, kapsüllü ve folliküler hücrelerden farklılaşmış tümördür (57). En sık tiroid neoplazisidir ve otopsi serilerinde %4-20 sıklıkla görülür (58). Mikroskopik ve makroskopik olarak komplet yapıda iyi sınırlı fibröz bir kapsülü mevcuttur. Adenom boyutları genellikle 1-3 cm civarındır. Nekroz, kanama, ödem, fibrozis ve kalsifikasyon özellikle daha büyük boyutlu adenomlarda görülebilen özelliklerdir. Atipik adenomlar hipersellüler ve heterojen yapıdadırlar. Histolojik açıdan malignite şüphesi uyandırır, fakat invazyon göstermezler. Folliküler adenomların yaklaşık %3'ünü oluştururlar. Uzun dönem takiplerde bu lezyonların benign karakterde olduğu görülür (59).

Histolojik olarak en önemli varyant oksifilik veya onkositik (Hurthle hücreli) adenomdur. Baskın olarak (en az %75) veya tamamen granüler ve eozinofilik sitoplazmalı büyük hücrelerden oluşur. Bunlar mitokondriden zengin hücrelerdir ve nükleer pleomorfizm gösterebilirler. Bu tarz neoplazilerin neredeyse tamamına yakınının malignite potansiyelleri olduğu düşünülmesine rağmen, onkositik tümörlerin klinik seyri, histoloji ve lezyonun boyutuyla yakından ilişkilidir. İnvazyon olmaması benign sonucu öngörmektedir, fakat daha büyük tümörler nadiren geç nüks ya da metastazla ilişkili olabilir (60,61).

2.8- Tiroid Nodüllerinde Tanısal Yöntemler

2.8.1- Ultrason (US)

US invaziv olmayan, taşınabilir ve ek radyasyona maruziyet doğurmayan, tiroid görüntülemesinde mükemmel bir tetkiktir. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde solid kistik ayrımının yapılmasında, boyut ve multisentrisite hakkında bilgi vermede faydalıdır. Ek olarak ekojenite, yapı, şekil, sınırlar, kalsifikasyon varlığı ve vaskülarite gibi özellikler malignite riski açısından yararlı

bilgiler verir. US özellikle servikal LAP değerlendirmesinde yardımcıdır ve İİAB'ye kılavuzluk eder (34). Aşağıdaki tablolarda US'da nodüllerin malign benign ayrımı yapılması, mamografide kullanılan BIRADS benzeri TIRAD sınıflandırması ve ultrasonografik risk durumuna göre İİAB önerileri sıralanmıştır (Tablo 4,5,6 ve Şekil 4).

Tablo 4: Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Karakterlerine Göre Malignite Belirteçleri (62)

Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Karakterlerine Göre Malignite Belirteçleri	
Malign özellikler	Benign özellikler
Hipoekojenite	Hiperekojenite
Mikrokalsifikasyon veya kesintili kenar kalsifikasyonu	Kenar bütünlüğü korunmuş kesintisiz yumurta kabuğu kalsifikasyon
Düzensiz sınırlar	Süngerimsi (spongiform) nodül
Halo yokluğu veya inkomplet halo	Halo varlığı ya da pürüzsüz kenar
İntranodüler kanlanma artışı (Tip 3)	Vaskülerite yokluğu (Tip 1) veya periferik (Tip 2) vaskülerite
Yükseklik>genişlik (transvers kesitte)	Pür kistik nodül
Anterior boyun kaslarına invazyonu	Nodül boyutlarında zamanla azalma olması
Patolojik servikal LAP varlığı	Multipl koalesan nodüller (kaynaşmış nodüller)
	Reaktif özellikli servikal LAP

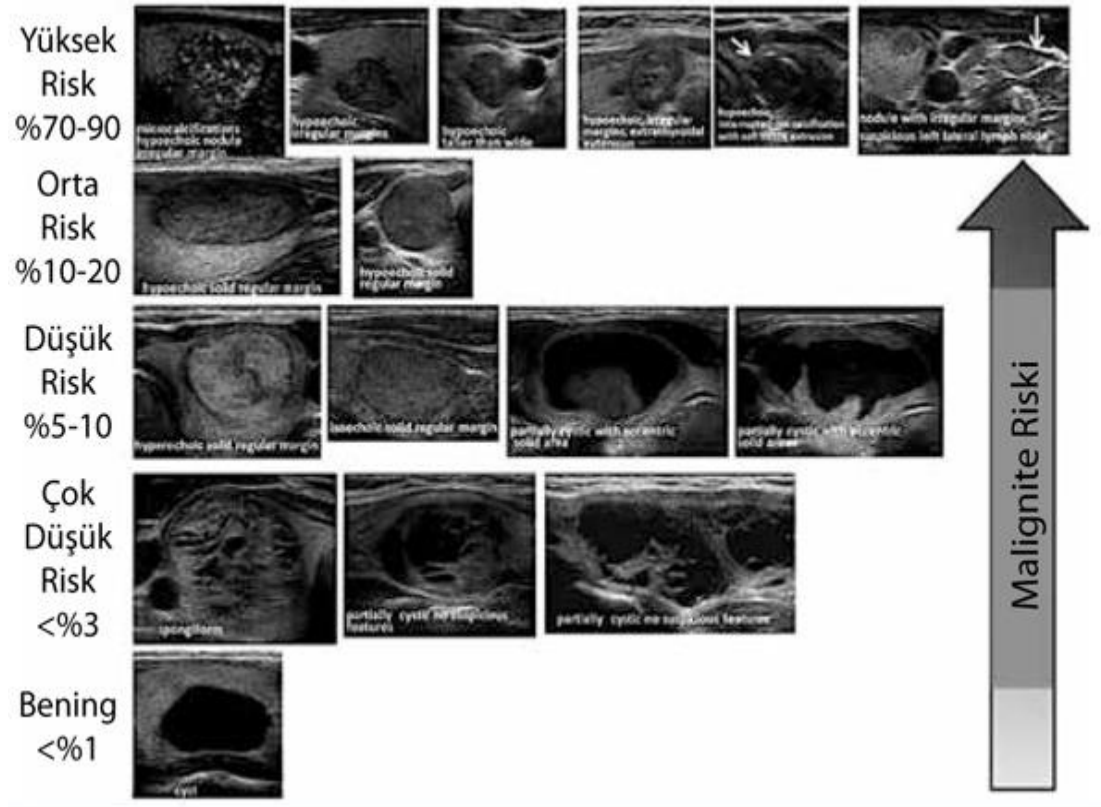
Tablo 5: EU – TIRAD(Thyroid Image Reporting and Data System) Sınıflandırması (62)

EU - TIRAD Sınıflandırması		
	Sonografik Patern	US Özellikleri
EU - TIRAD 1	Normal	Nodül yok
EU - TIRAD 2	Benign	Saf Kist Tamamen süngerimsi nodül
EU - TIRAD 3	Düşük Risk	Oval, düzgün sınırlı izoeoik/hiperekoik Yüksek risk özelliği yok
EU - TIRAD 4	Orta Risk	Oval, düzgün sınırlı, hipoeoik Yüksek risk özelliği yok
EU - TIRAD 5	Yüksek Risk	En az aşağıdakilerden birisi: -Oval olmayan şekil -Düzensiz sınırlar -Mikrokalsifikasyonlar -Belirgin hipoekojenite (ve solid)

Tablo 6: Sonografik Özellikler, Tahmini Malignite Riski ve İİAB Önerileri (1)

Sonografik pattern	US özellikleri	Tahmini malignite riski	Biyopsi için önerilen çap
Yüksek risk	Solid hipoekoik nodül veya solid hipoekoik komponenti bulunan parsiyel kistik nodül: düzensiz sınırlar (infiltrative, mikrolobüle, dikenli), mikrokalsifikasyonlar, boyun enden daha uzun olması, çevrede hipoekoik yumuşak doku komponenti bulunan bozulmuş çevresel kalsifikasyon alanları, tiroid dışına uzanımın kanıtı	>%70-90	>1 cm
Orta risk	Mikrokalsifikasyon, tiroid dışı uzanım ve uzunlamasına şekil içermeyen düzgün sınırlı hipoekoik solid nodüller	%10-20	>1 cm
Düşük risk	Mikrokalsifikasyon, tiroid dışı uzanım ve uzunlamasına şekil içermeyen düzgün sınırlı izoeoik/hiperekoik solid nodül veya kenarında uniform solid alanlar içeren kısmen kistik nodül	%5-10	>1,5 cm
Çok düşük risk	Ultrasonografik olarak yüksek, orta veya düşük risk tanımlamaları içinde yer almayan spongiform veya kısmen kistik nodüller	<%3	>2 cm yapılabilir İİAB yapılmadan izlem de makul bir seçenektir
Benign	Pür kistik nodüller (Solid komponent yok)	<%1	Biyopsi gereksiz*

*Kist aspirasyonu, semptomlara yönelik veya kozmetik amaçlı planlanabilir.



Şekil 4: Tiroid Nodüllerinin Sonografik Patternine Göre Malignite Riski (1)

2.8.2- Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisinin birinci aşama olarak rutin kullanımı son yıllarda pahalı olması nedeniyle eleştirilmiş ve pek çok yazar İİAB'nin ilk aşamada kullanılması gereğine inanmaktadır (56). Tiroid sintigrafisinde en sık kullanılan I131, I123 ve Tc99m perteknetat izotopları, nodülleri iyot tutma yeteneklerine göre sınıflandırır. I123 veya Tc99m izotopları, I131'den daha az radyasyona neden olduğundan tercih nedeni olmaktadır (2,8 rad karşılığında 100-200rad). Sintigrafide nonfonksiyonel nodüller soğuk, hiperfonksiyonel nodüller sıcak alan olarak görülür. Sintigrafi benign nodülleri malign olanlardan ayıramaz. Ashcraft ve Van Herle'nin çalışmalarında, malignite soğuk nodüllerin %16'sında sıcak nodüllerin %4'ünde bulunmuştur (56). Tiroid sintigrafisin günümüzdeki kullanım endikasyonları TSH'nin düşük olduğu durumlarda tiroiddeki nodüllerin fonksiyonunu belirlemek, tekrarlanan İİAB sonucu tanısal olmayan veya şüpheli olan hastalarda nodülün fonksiyonel durumunu belirlemek ve tiroid kanserleri için yapılan ameliyatlardan sonra rezidü tiroid dokusu veya uzak metastaz taramasıdır (56).

2.8.3- Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme

Nodüler tiroid hastalıklarında MRG ve BT'nin rutin olarak kullanımı tavsiye edilmemektedir; bunların ileri durumdaki malign lezyonlarda, çok nadiren tanısal olabileceğini bildirmiştir. MRG ve BT ancak nodüler guatrın substernal uzantısı veya nodülün boyut değerlendirmesinde klinik olarak değeri olabilir (8).

2.8.4- İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İİAB uygun maliyetli ve değerli bir araçtır. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde anahtar tanısal tekniktir. İşlem öncesi işlemi yapma amacı, işlemin nasıl yapıldığı, olası komplikasyonları hakkında bilgilendirmeyi yaptıktan sonra hastadan aydınlatılmış onam alınması gerekir. Anti-agregan tedavi alan hastalarda tedavinin kesilmesine gerek yoktur. Antikoagulan olarak kumadin kullananlarda, terapötik aralıkta INR düzeyi işleme engel değildir. Terapötik aralığın

uzerinde INR düzeyi olanlarda, terapötik aralıkta İNR düzeyi aranmalıdır. Dabigatran, rivaroksaban ve apixaban gibi yeni jenerasyon antikoagülan kullanan hastalarda da İİAB işlemi kesilmesine gerek olmadan yapılabilir. İİAB; hasta supin pozisyonunda yatarken boynun altına bir yastık konularak ve boyun ekstansiyondayken yapılır. Küçük çaplı iğne ile uygulanır (23-27 gauge). Nonpalpabl, posterior yerleşimli veya kistik nodüller başta olmak üzere tüm İİAB'ler için US rehberliği önerilir (1).

Retrospektif çalışmalar, palpasyona göre US eşliğinde yapılan biyopsilerde yalancı negatifliğin daha az, nondiagnostik aspirat gelme oranının daha düşük olduğunu göstermiştir (63). Nodüllerin %7 kadarında tekrarlanan biyopsilere rağmen tanı konulamaz, bu nodüllerde malignite oranı %20'lere kadar yükselmektedir (62). Bir tiroid nodülü için İİAB kararı hasta faktörleri, US özellikleri ve boyut gibi faktörlerin kombinasyonuna dayalı olarak verilir. Genellikle büyük boyutu 1cm'den küçük nodüller daha fazla değerlendirilmez, fakat US'da şüpheli özellikleri bulunan nodüller (normal tiroid parankimine göre nodülün hipoekojen olması, nodül içi vaskülarite artışı, düzensiz infiltratif sınırlar, mikrokalsifikasyonların varlığı, halo yokluğu ve nodülün yüksekliğinin transvers boyutundan daha fazla olması), US ve fizik muayenede şüpheli LAP ile ilişkili nodüller; ailede PTK öyküsü olan, radyasyon maruziyeti öyküsü olan veya daha önceden tiroid kanseri öyküsü olan hastalarda bulunan nodüller ve FDG-PET incelemede pozitif olan lezyonlar 1cm'den küçük dahi olsalar İİAB ile değerlendirilmelidir (1).

Yüksek risk veya orta riskli sonografik özellikleri bulunan nodüllerde boyutu 1cm veya büyükse, düşük risk grubunda olup boyut 1,5cm ve üzerinde ise, çok düşük risk grubunda nodül boyutu 2cm ve daha büyükse İİAB yapılmalıdır. Saf kistik nodüllere biyopsi gerekmez (Tablo 7) (1).

Tablo 7: Tiroid nodüllerinin sonografik ve klinik özellikleri ve İİAB önerileri (64)

Nodülün sonografik veya klinik özellikleri	İİAB için önerilen nodül eşiği	
Yüksek risk öyküsü		
Sonografik olarak şüpheli OLAN nodül	> 5 mm	Öneri A
Sonografik olarak şüpheli OLMAYAN nodül	> 5 mm	Öneri I
Anormal servikal lenf nodlar	Tamamı	Öneri A
Nodülde mikrokalsifikasyon varlığı	≥ 1 cm	Öneri B
Solid nodül		
VE hipoekoik	>1 cm	Öneri B
VE izo – hiperekoik	≥1-1.5 cm	Öneri C
Mikst kistik-solid nodül		
Herhangi bir şüpheli sonografik bulgu VARLIĞI	≥1.5-2.0 cm	Öneri B
Herhangi bir şüpheli sonografik bulgu YOKLUĞU	≥2.0 cm	Öneri C
Süngerimsi nodül	≥2.0 cm	Öneri C
Tamamen kistik nodül	İİAB gereksiz	Öneri E

İİAB sınıflamasında pek çok farklı sistem mevcuttur. En sık kullanılanlar Papanicolaou Society of Cytopathology, British Thyroid Association, AACE/AME/ETA ve American Thyroid Association (tablo 8) olup günümüzde en çok kullanılan 6 kategoriden oluşan Amerika Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI)'nin düzenlediği Bethesda Sistemidir (tablo 9). Raporlama sistemlerinin kategorileri tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Kılavuzların önerdiği İİAB sonuçları raporlama sistemleri

Kategori	PSC 1997	ATA 2006	BTA 2007	AACE-AME 2010	NCI (Bethesda) 2008
I	Yetersiz örnek	Yetersiz örnek	Yetersiz örnek	Yetersiz örnek	Yetersiz örnek
II	Benign	Benign	Benign	Benign	Benign
III	Atipik Hücreler	Kuşkulu Neoplazi Kuşkulu Malign	Kuşkulu FL Kuşkulu FN	Foliküler Lezyon Foliküler Neoplazi	Foliküler Lezyon
IV	-	-	-	-	Foliküler Neoplazi
V	Kuşkulu Malign	-	Kuşkulu Malign	Kuşkulu Malign	Kuşkulu Malign
VI	Malign	Malign	Malign	Malign	Malign

FL: Foliküler Lezyon, FN: Foliküler Neoplazi, PSC: Papanicolaou Society of Cytopathology, ATA: American Thyroid Association, BTA: British Thyroid Association, AACE-AME: American Association of Clinical Endocrinologist/Associazione Medici Endocrinologi, NCI: National Cancer Institute

Tablo 9: Tiroid Sitopatolojisi Raporunda Bethesda Sınıflaması: Tanısal Kategoriler ve Malignite Riski (64)

Tanısal Kategori	Bethesda Sınıflamasına Göre Öngörülen Malignite Riski (%)*	Cerrahi Olarak Çıkarılan Nodüllerin Gerçek Riski (% , Ortalama)**
Tanısal olmayan / Yetersiz	1-4	20 (9-32)
Benign	0-3	2.5 (1-10)
AUS/FLUS	5-15	14 (6-48)
Foliküler Neoplazi	15-30	25 (14-34)
Malignite Şüphesi	60-75	70 (53-97)
Malign	97-99	99 (94-100)
*Bethesda Sistemi, Ali&Cibas, 2010		
** Sekiz çalışmanın meta-analizi, Bongiovanni ve ark.		

İİAB terminolojisindeki değişkenlik sorununu gidermek için Ulusal Kanser Enstitüsü “NCI” (national cancer institute) Tiroid İnce İğne Aspirasyon Durumu Bilimsel Konferansı’na ev sahipliği yapmış ve daha sonra Bethesda kriterleri tiroid İİAB için tanımlanmıştır. Buna göre optimum sitoloji spesmeni için her aspirat en az 6 follikül içermeli, her bir follikül en az 10-15 hücre içermeli ve en az 2 ayrı aspirat elde edilmelidir (34).

İİAB ile %10 nondiagnostik, %65 benign, %20 şüpheli ve %5 malign sonuç elde edilir. Yanlış pozitiflik %1, yanlış negatiflik %3 civarındadır.

İİAB tanısal olmayan/yetersiz sınıflaması tipik olarak aselüler spesmen, kist sıvısı veya kan ya da pıhtı artefaktı nedeniyle oluşur. Malignensi riski %1-4 arasında olup US kılavuzluğunda tekrar aspirasyon önerilir (34). US eşliğinde tekrarlanan biyopsilerin ikinci denemede başarı oranı %75’dir. Özellikle biyopsi alınır alınmaz hasta başında yapılacak sitolojik değerlendirmeler başarı oranını artırır. Tekrarlayan aspirasyonla tanı konulamayan nodüllerde yakın takip veya cerrahi gerekir (64). Tiroid İİAB’lerinin %60-70’inde benign sonuç elde edilir. Bu bağlamda en önemli lezyon foliküler nodüldür (adenomatoid nodül, kolloid nodül ve folliküler adenom dahil). Diğer tanılar lenfositik (Hashimoto) tiroidit ve granülomatöz tiroidittir. Yanlış negatif sonuçlar %3’e varan vakada görülmesinden dolayı benign nodüllerde de takip önerilir (65). Çok sayıda nodülü olan hastalar, soliter nodülü olan hastalarla benzer malignite bulundurma riskine sahiptir. Bir cm’den büyük çok sayıda nodülü olan hastalarda mantıklı yaklaşım, tercihen şüpheli ultrason özellikleri gösteren nodüllere

İİAB yapılmasıdır. Eğer nodüllerde şüpheli sonografik bulgu saptanmadıysa ve US'da birleşmeye meyilli benzer nodüller varsa malignite olasılığı düşüktür. Bu durumda sadece en büyük nodülden biyopsi alınması ve diğer nodüllerin US ile takibi uygundur (1).

Geçmişte yapılan benign ve 2 cm'den büyük nodüllerin ultrasonografik olarak takip edildiği bir çalışmada benign ve malign nodüllerin büyüme oranları arasında anlamlı fark görülmemiştir (66). Nodül büyümesi malignite için patognomonik değildir fakat biyopsi tekrarı için endikasyon oluşturur. Solid kistik nodüllerde nodülün solid kısmının büyümesi tekrar biyopsi yapılması gerekliliği oluşturur. Nodül büyümesi tanımı veya biyopsi tekrarı için eşik değeri konusunda bir fikir birliği yoktur. İlk İİAB benign olan hastaların takibinde nodül hacminde %50'den fazla değişiklik yoksa yada solid/solid-kistik nodüllerin solid komponentinin en az iki boyutunda %20'den fazla büyüme yoksa takipleri 3-5 yıl aralıklarla yapılabilir (64). 4 cm'den büyük nodüller sitolojik olarak benign de olsalar düşük de olsa göz ardı edilemeyecek bir oranda (%5) yanlış negatiflik ihtimali nedeniyle yakın takip veya cerrahi gerektirirler (63,67). Benign kistik nodüllerde kist aspirasyonu sonrası nüks olması durumunda hemitiroidektomi veya kist içine perkütan etanol enjeksiyonu (PEE) yapılabilir (68).

Çalışmalar ve meta analizlerin ışığında serum TSH seviyesini normalin altında kalacak şekilde baskılayacak levotiroksin tedavisi ile iyottan fakir bölgedeki hastalarda nodül boyutunun küçüleceği ve yeni nodül oluşumunu engelleyebileceği gösterilmiştir (69,70).

Bethesda sistemine dayanan bazı kaygılar da mevcuttur. İlki; İİAB hücresel özelliklerin analizine izin verir ancak doku mimarisinin analizine izin vermez. PTK en yaygın tiroid kanseri olup, İİAB'nin bu özel teşhisi sağlamada son derece doğru olmasını sağlayan farklı hücresel sitolojik özellikleri vardır. Aksine FTK tanısı, hücresel özelliklere dayanmaz ve bunun yerine, folliküler hücreler tarafından kapsüller ya da vasküler invazyonun gösterilmesine dayanır. Bu yapısal bulgu İİAB ile saptanamaz. FTK, benign tiroid dokusu ile aynı sitolojik görünüme sahip olmamasına rağmen, çoğunlukla folliküler neoplazi şüphesi olarak sınıflandırılırlar ve nihai patoloji ortaya konulana dek teşhis edilemezler. Diğer bir konu ise

örnekleme hatasıdır. İnce iğne, sadece küçük bir oranda lezyonun örneklemesidir. Nodülün hemen bitişiğinde ya da başka bir bölümünde bulunan doku malign hücreleri barındırabilir ve bu da yanlış negatif sonuçlara neden olabilir (1).

Bethesda tablosuna (Tablo 9) bakıldığında çok sayıda tanısal kategoriler, farklı merkezlerde değişiklik gösteren malignite oranları bildirmiştir. En sorun yaratan kategorinin Bethesda 3 (önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz folliküler lezyon) olduğu görülmektedir (1).

Önemi belirsiz atipi (ÖBA) veya önemi belirsiz folliküler lezyon (ÖBFL) sonucu, biyopsilerin %3- 10'ununda elde edilir (71). Bu senaryoda malignite riskini hesaplamak güçtür. Ancak ÖBFL/ÖBA için %5-15 oranlarında olduğu düşünülmektedir. Klinik korelasyon ve tekrar İİAB, ÖBA lezyonlar için önerilir (Sıklıkla daha net bir yorum verir), bununla beraber klinik takip veya US bulguları endişe uyandırıyorsa cerrahi uygun olabilir (34). İİAB tekrarı yapılan olguların sadece %20-30'unda tekrar ÖBA/ÖBFL tanısı konmaktadır. Olguların yaklaşık %60-80'i başka tanısal kategoriye geçmektedir ve bunların yarısından fazlası benignedir (72). İİAB ile birlikte ameliyat öncesi dönemde immunohistokimyasal çalışmaların yapılması da tanısal doğruluğu arttırabilir (73). Galectin 3, CK-19 ve HBME-1 gibi bazı biyobelirteçler de önemi belirsiz lezyonların malignite açısından tanısal doğruluğunu arttırmak için değerlendirilebilir. Bu belirteçlerin bir kısmı laboratuarda kullanıma girmekle beraber henüz yaygın bir klinik kullanım alanı bulamamışlardır. Gelecekte İİAB ile belirsiz sitolojik özellikler gösteren hastaların tanısında aspirasyon materyalinde bu biyobelirteçlerin kullanımlarının daha etkin sonuçlar vermesi muhtemeldir (73-75).

ÖBA/ÖBFL kategorisindeki hastaların takibinde US tekrarı ve İİAB tekrarı ile aynı sonuçlar alınması durumunda cerrahi ön plana çıkmaktadır. Ayrıca klinik olarak kanser için yüksek risk faktörü olan hastalarda da cerrahi düşünülmelidir. İİAB tekrarının 3 ay sonra yapılması önerilir (76).

Folliküler neoplazi kategorisi folliküler kanser olabilecek nodülleri tanımlamayı amaçlar. Vakaların %35'e varan bölümü neoplazma dönmeyip, çoğunlukla multinodüler guatrdeki folliküler hücrelerin hiperplastik proliferasyonuna dönüşür. Bu sonuca göre lobektomi tercih edilen tedavidir ve bu kategoriye dahil

edilen lezyonların yaklaşık %15-35'inde malignite gösterilmiştir. Hurthle hücreli neoplazmlar da bu kategoriye dahil edilir.

Birçok papiller ve diğer kanserlere İİAB ile tanı konabilir ama folliküler varyant papiller kanserde olduğu gibi özellikler gizli kalır. Tanı net değilse lezyon şüpheli malign olarak sınıflandırılır. Lobektomi veya totale yakın tiroidektomi önerilir. Çünkü olguların %60'dan fazlası maligniteye dönebilir. Bu kategoride medüller kanser ve lenfoma için şüpheli lezyonlar da vardır. İmmunohistokimyasal analiz ve flowsitometre gibi ek testler yardımcı olabilir. İİAB ile malign olarak sınıflanan lezyonlarda malignite riski %97-99'dur ve Total/totale yakın tiroidektomi önerilir (34).

2.8.5- Tiroglobulin (Tg) Washout (yıkama)

DTK'de ilk cerrahi oncesi metastatik lenf bezlerinin tespiti, tiroidektominin şeklinin değişmesine ve lenf bezi disseksiyonu yapılmasına neden olacaktır. Cerrahi yapılmış ve takipte olan hastalarda en sık nüksler lenf bezlerinden kaynaklanır. US'de malign sonografik özellikler (% spesifite ile); mikrokalsifikasyon (93-100), periferik (kortikal) kanlanma (57-93), kistik alanlar (91-100), yuvarlak şekil (70), hiperekoik görünüm(43-95), hilusun izlenmemesi olarak sayılabilir. Bir lenf bezinin hilusunun izlenmemesi kesin malign olduğunu göstermez, ancak tipik, normal bir hilus izlenebilmesi benign olduğunu kesin olarak gösterir. Tiroid hastalıkları ile ilgili olabilecek, başta lenf bezleri olmak üzere tiroid komşuluğundaki lezyonların İİAB ile değerlendirmesi yetersiz olabilmektedir. Lenf nodlarında değerlendirmek için yeterli hücre elde edilememesi, lenfosit yoğun hücre gruplarının olması, granulosit, multinükleer dev hücrelerin varlığı, işlemi ve sitolojik değerlendirmeyi yapan hekimlerde bu işlem ile ilgili tecrübenin daha az olması gibi sınırlayıcı etmenler vardır. Literatürde, lenf nodundan sitolojik değerlendirmenin malignite açısından sensitivitesinin %75-85 olduğu, %6-8 yanlış negatiflik ve %5-10 yetersiz hücre oranları bildirilmektedir (62).

Son zamanlarda lenf bezinden yapılan İİAB sırasında aspiratta Tg değerine bakılmaktadır. Bu işlem İİAB yapılan enjektörden yayma yapıldıktan sonra, aynı enjektör ile bir eppendorf veya 2-5 mL'lik biyokimya tüpü içerisinde, 0,5-1 mL serum

fizyolojinin (SF) arka arkaya çekilip geri verilmesi nedeni ile Tg yıkama ‘wash out’ olarak bilinmektedir. Üç kez yıkamanın iğnedeki Tg’nin %97’sini topladığı bildirilmiştir. Bu sıvıda yüksek Tg varlığı, o dokuda Tg üreten hücrelerin varlığı ve söz konusu lenf bezinin DTK için metastatik lenf bezi olduğu konusunda sitolojiden daha değerli bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Tiroidi alınmış kişilerde bu yöntem daha iyi sonuç verir. DTK için RAİ tedavisini takiben yeterli hücre yıkımına zaman bırakmak için en az 3 ay geçtikten sonra lenf bezinden Tg yıkama yapılması önerilmektedir, ancak rezidü olduğu düşünülen büyük, tipik lenf nodları RAİ ile tedavi edilemeyeceği için bu sürenin beklenmesi gerekmez (62).

2.8.6- Kalsitonin Washout (Yıkama)

Parafoliküler C hücre kökenli Medüller Tiroid Kanseri (MTK)’nin tespitinde İİAB ile sitolojik değerlendirme ve serum Kalsitonin (KT) düzeyi yüksekliği kullanılmaktadır. Tanı koymada sitolojik değerlendirme bazen yetersiz kalmaktadır. Sitoloji ile birlikte Tg yıkamada olduğu gibi İİAB sırasında KT yıkama kullanılması sensitivite ve spesifiteyi %100’lere çıkarmaktadır. Metastatik lenf bezleri de bu yöntemle teşhis edilebilir. Ancak, tiroid için hangi nodüllere KT yıkama yapılması gerektiği konusu açık değildir. Serum KT düzeyi yüksek olanlar ve aynı zamanda sonografik şüphe gösteren nodüllere KT yıkama yapılabilir (62).

2.9- TİROİDİN MALİGN HASTALIKLARI

Tiroid folikül hücrelerinden köken alan kanserler iyi diferansiye ve andiferansiye (anaplastik) tiroid kanserleri olarak ikiye ayrılır ve tiroid kanserlerinin yaklaşık %90’lık kısmını oluştururlar. İyi diferansiye tiroid kanserleri papiller, foliküler ve hurthle hücreli kanserlerdir. Medüller tiroid kanseri ise nöral krestten kaynaklanan parafoliküler C hücresinden gelişir. Bunun dışında tiroid bezinde nadir de olsa lenfoma, fibrosarkom, malign hemanjiyom gibi epitelyal kökenli olmayan

tümörler de görülebilmektedir. Tiroid bezine metastaz nadirdir. En sık meme, kolon, böbrek kanseri ve malign melanomun metastazı görülür (77).

Tiroid kanseri tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturur ve en sık görülen endokrin kanserdir. Tiroid kanserleri tüm endokrin sistem malignitelerinin %94'ünden ve endokrin sistem kanserlerine bağlı ölümlerin %66'sından sorumlu bulunmuştur (78). Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl saptanan 33.500 yeni tiroid kanseri vakasının yaklaşık olarak %90'ı iyi diferansiye kanserler (papiller ve folliküler), %5-9'u medüller kanser, %1-2'si anaplastik kanserler olarak bildirilmiştir (79).

Diferansiye tiroid kanserlerine kadınlarda erkeklerden yaklaşık 3-4 kat daha sık rastlanmaktadır. Her yaşta görülebilmekle birlikte tanı konulduğunda medyan yaş, kadınlarda 40, erkek hastalarda ise 44 olarak bildirilmiştir (80).

Tiroid kanseri kadınlarda 3 kat daha sık görülmesine karşın erkekler tiroid karsinomlarına bağlı ölümlerin %45'ine sahiptir (1).

2.9.1- Papiller Tiroid Kanseri

Papiller tiroid kanseri (PTK) tüm tiroid kanserleri arasında en sık görülen ve radyasyon ile ilişkisi en iyi bilinen tiroid kanseridir (81). Her yaşta görülebilmekle beraber çoğunlukla 20-50 yaşlar arasında görülür. Kadınlarda erkeklere oranla 2-4 kat daha fazla görülür (82). Olguların bir kısmı semptomatik değilken fizik muayene veya tiroid ultrasonu sırasında rastlantısal olarak saptanan nodüllerin ileri incelemesi sonucu tanı alır. Belirti veren olgularda hastaların en sık hastaneye başvuru nedeni boyunda ağrısız şişliktir. Rekürren laringeal sinirin invazyonuna bağlı ses kısıklığı, Özofagus basısına veya invazyonuna bağlı yutma güçlüğü ve trakea basısına bağlı nefes darlığı ender olarak görülen bulgulardır (83).

PTK; sert, kapsülsüz ya da kısmen kapsüllü, bazen kısmen nekrotik ve kistik alanlar içerebilen bir tümördür. Karakteristik olarak baskın papiller yapılardan oluşur. PTK'nın patolojik tanısı iyi tanınan papiller sitomorfoloji bulgusuna bağlıdır. Tekil hücresel morfoloji PTK tanısını koymada kullanılabilir ve bu nedenle tanı İİA sitolojisine dayanarak kesin olarak konulabilir. İİA spesmeninde intranükleer inklüzyon cisimcikleri ve nükleer oluklanma bulgusu PTK tanısını doğrular. Ek olarak psammoma cisimciği olarak bilinen kalsifiye hücre kümeleri bulgusu PTK

için tanısaldır ve sıklıkla kabuklaşmış papiller uzantılardan kaynaklanır. Neoplazi ayrıca sadece minimal papiller mimariye sahip iyi tanımlanmış foliküller de oluşturabilir. Son grup, PTK'nın folliküler varyantı olarak sınıflandırılır ve PTK'ların yaklaşık %10'unu oluşturur. Klasik PTK ve PTK'nın folliküler varyantı benzer prognostik sonuçlara sahiptir. Papiller karsinomun diğer alt tipleri, biyolojik davranışlarında daha agresif olan kolumnar, hobnail (kabara çivisi) ve Tall cell (uzun hücreli) karsinomdur. Bu alt tipler nadir olsa da yaşlı hastalarda görülürler ve prognozları daha kötüdür. PTK'nın solid varyantı ve diffüz sklerozan varyantının daha belirsiz prognostik sonuçları vardır ancak klasik PTK'a göre daha agresif biyolojik davranışları vardır (1). Bu histopatolojik varyantlar aşağıdaki tabloda (tablo 10) verilmiştir.

Tablo 10: Tiroid Papiller Karsinom Varyantları

- ☐ Klasik varyant
- ☐ Papiller mikrokarsinom
- ☐ Foliküler varyant
- ☐ Enkapsüle varyant
- ☐ Diffüz sklerozan varyant
- ☐ Yüksek silindirik hücreli varyant
- ☐ Kolumnar hücreli varyant
- ☐ Kribiform varyant
- ☐ Hobnail hücreli varyant
- ☐ Fasiitis benzeri stromalı varyant
- ☐ Solid varyant
- ☐ Onkositik varyant
- ☐ Makrofoliküler varyant
- ☐ İğsi hücreli varyant
- ☐ Berrak hücreli varyant
- ☐ Warthin benzeri varyant

Tiroid dokusu içi yayılım lenfojen yayılım şeklindedir. Papiller karsinomlar multisentrik olma eğilimindedir. Uzak metastazlar lenfojen yayılımla olur, en sık akciğerlere uzak metastaz yapar; bunu sırasıyla kemik, karaciğer ve beyin takip eder.

Çocuklarda tanı açısından tümöral yayılım değerlidir; genel olarak büyük, kapsüllü ve solid trabeküler invazif tümörlerdir. Kapsül dışı yayılım, lenf nodu ve akciğer metastazı sıktır (84).

Papiller Mikrokarsinom: Dünya Sağlık Örgütüncce yapılan sınıflamaya göre en büyük çapı 10 mm veya daha az olan tiroid papiller karsinomları mikropapiller tiroid karsinomu olarak sınıflandırılmaktadır (85). Son yıllarda tiroid karsinomu insidansındaki artış büyük oranda mikrokarsinomlar ile ilişkilidir. Ultrason teknolojisindeki gelişmeler, ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisinin yaygınlaşması neticesinde küçük tümörlerin de tanınması kolaylaşmıştır. Bunun dışında tiroidin patolojik incelemelerindeki gelişmeler ile daha ince kesitler ve immunosihitokimyasal yöntemlerin kullanılmasıyla rastlantısal olarak saptanan mikrokarsinomların sayısı artmıştır (86,87). Mikropapiller karsinom genellikle tiroid kapsülüne yakın yerleşir, sıklıkla sklerotik ve kapsülsüzdür. Yaklaşık hastaların %10' unda tümör çevresinde fibröz bir kapsül izlenir (88). Mikropapiller tiroid karsinomu çok iyi prognoza sahiptir. Beş yıllık sağkalım %99,8 olarak saptanmıştır. Uzak metastaz ve mortalite %1' in altındadır (89).

2.9.2- Foliküler Karsinom

Foliküler Tiroid Karsinomu (FTK), DTK'ların ikinci kategorisini oluşturur. Tüm tiroid malignitelerinin yaklaşık %10'unu kapsar. FTK, PTK ile karşılaştırıldığında yaşlı popülasyonun hastalığıdır ve tepe insidansı 40 ve 60 yaşlar arasındadır. 3/1 oranında kadınlarda daha sıktır. İyot yetersizliği olan bölgelerde daha sıktır. PTK'nin aksine FTK radyasyon maruziyeti ile yakın ilişkili değildir. Kapsüllüdür, yavaş gelişirler. Çoğu vakada soliter nodül şeklindedir. Daha çok hematojen yayılım gösterir. Lenf nodu metastazı %10'dan azdır. Uzak metastaz %10-33 oranında saptanmıştır (90).

PTK ve FTK'nın ultrasonografik görüntüleri birbirinden farklılık gösterir. FTK izo-hiperekojen olup kalın ve düzensiz halosu mevcuttur, mikrokalsifikasyon içermez iken PTK genellikle solid ve hipoekoik olup, infiltratif, artmış vaskülarite ve düzensiz sınırlara sahiptir (64). İİAB, benign foliküler lezyonlarla foliküler

karsinomu ayıramaz. Bu nedenle uzak metastaz olmadığı sürece kanserin ameliyat öncesi klinik tanısı zordur. Bu sınırlamalar nedeniyle benign malign ayrımı için moleküler belirteçler kullanılmıştır. Nikiforov ve ark. (91) belirlenemeyen nodüllerin tanısında BREF, RAS, RET/PTC ve PAX/PPAR γ anormalliklerini içeren DNA bazlı belirteçlerin incelenmesinin yararını göstermiştir, İİAB örneğinde bulunan herhangi bir mutasyonun varlığı kanserin güçlü bir göstergesi olarak izlenmiştir. Histolojik olarak folliküller mevcuttur, fakat kolloidden yoksundur. Malignite kapsüler ya da vasküler invazyonun varlığı ile tanımlanır (34).

İİAB sonucunda foliküler lezyon tanısı alan hastalara lobektomi uygulanmalıdır, çünkü bu hastalarda %20'lere ulaşan malignite riski vardır. Özellikle yaşlı erkeklerde 4 cm'den büyük foliküler lezyonlarda malignite ihtimali arttığı için bu hastalara total tiroidektomi önerilir. Minimal invaziv folliküler kanserlerde prognoz çok iyi olduğu için total tiroidektomiye tamamlamak tartışmalıdır. Açıkça invazyon olan karsinomlar ya da kapsül invazyonu olsun olmasın vasküler invazyonu olan folliküler kanserler total tiroidektomiye tamamlanmalıdır (34).

Lenf nodu tutulumu nadir olduğu için profilaktik lenf nodu diseksiyonuna gerek yoktur. 50 yaşın üstündeki hastalar, 4 cm'den büyük tümör, yüksek grade, bariz vasküler invazyon ekstratiroidal invazyon ve tanı anında uzak metastaz kötü prognostik faktörlerdir (34).

2.9.3-Hurtle Hücreli Karsinom

Hurtle hücreli karsinom tüm tiroid malignitelerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur ve Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında, foliküler tiroid kanserlerinin subtipi olarak ele alınmıştır (34). Hurtle hücreli kanserler de vasküler ve kapsüler invazyonla karakterizedir. Bu tümörlere de İİAB ile tanı konulamaz. Tümör; tiroid bezinin oksifilik hücrelerinden köken alan, mitokondriler ile dolu, eozinofilik, hücre tabakaları içerir. Sıklıkla multifokal ve bilateral olmalarıyla (yaklaşık%30), RAİ tutmamalarıyla, lokal lenf nodlarına ve uzak bölgelere daha çok metastaz yapmalarıyla ve yüksek mortalite oranlarıyla folliküler tümörden ayrılır.

Unilateral hurtle hücreli karsinomlarda, lobektomi ve istmektomi yeterli cerrahiyi sağlar. Nihai patolojide hurtle hücreli neoplazmlarda invazyon tespit

edilirse total tiroidektomi uygulanmalıdır. Bu hastalara ayrıca proflaktik lenf nodu diseksiyonu yapılmalı, palpable ya da US ile tanımlanan lateral lenf nodları varsa modifiye radikal boyun diseksiyonu yapılmalıdır. RAİ rezidüel tiroid dokusunu ve nadiren de tümör dokusunu ablate etmek için kullanılır (34).

2.9.4- Medüller Tiroid Karsinomu

Tüm tiroid kanserlerinin %4-10'unu oluşturur. 50-60 yaşlarında sık görülür. Parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanır. Ailevi ve sporadik olmak üzere iki ana tipi vardır. Sıklıkla sporadiktir (%80), daha az sıklıkla MEN2A, MEN2B ve familyal medüller tiroid karsinomu gibi otozomal dominant geçişli hastalık şeklindedir. MEN2A zemininde gelişen MTK, MEN2B ve sporadik MTK'na göre daha iyi prognozudur (1). Kanda kalsitonin seviyesinin yükselmesi ve tiroide nodül olması karakteristiktir. Multisentrik olabilir. Uzak metastaz oluşturma insidansı fazladır. Metastaz gelişimi için geçen latent süre kısadır. İİAB tanıda yardımcıdır. Diare, Cushing sendromu, depresyon, ses kısıklığı ve uzak metastazlara ait klinik belirtiler görülebilir. Takip ve tanıda kalsitonin, kalsiyum, karsinoembriyonik antijen (CEA) ve 24 saatlik idrarda metanefrin kullanılır (1).

Tedavi total tiroidektomidir. Pozitif lenf nodu varsa lenf nodu diseksiyonu gerekir. Medüller tiroid karsinomları folliküler kökenli olmadıkları için RAİ ablasyon tedavisi ve tiroid supresyon tedavilerine cevap vermez. Hastaların birçoğu uzak metastazla başvurur. Metastatik lezyonlara metastazektomi yapılabilir, yapılamazsa palyatif amaçla radyoterapi yapılır. Akciğer metastazlarında ise kemoterapi verilir. Sporadik medüller tiroid karsinomunda total tiroidektomi ve santral lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Ancak tümör 2cm'den büyük ve karşı boyun kısmında da palpabl lenf nodu varsa karşı tarafa da lenf nodu diseksiyonu yapmak gerekir. Sporadik formunda on yıllık sağkalım geçmişte %60 iken günümüzde %90'lara ulaşmıştır. CEA seviyesinin yüksek seyretmesi metastatik hastalığın göstergesidir (114).

2.9.5- Anaplastik Karsinom

Tüm tiroid malignitelerinin %1'ini oluşturur. Kadınlarda daha sık görülür, erkeklerde ise prognoz daha kötüdür. En sık 7-8. dekatta görülür. Tipik olarak son zamanlarda hızla büyüyen ve ağırlı olabilen, uzun zamandır bulunan boyunda kitle olarak karşılaşılr. Tümör büyük ve çevre dokulara fiskedir ya da nekroz alanları ile ülserleşebilmektedir. Tanı anında lenf nodları genelde palpabldır. Metastatik yayılım da mevcut olabilir. Tanı İİAB'de dev ve multinükleer hücrelerin görülmesiyle doğrulanır (34).

Makroskopik olarak sert ve beyazımsı görünümde dirler. Mikroskopik olarak belirgin heterojenite ile hücre tabakaları görülür. Üç ana histolojik patern; iğsi hücre, skuamoid hücre ve pleomorfik dev hücredir. Tümörler bir paternin hakimiyetinde veya çeşitli paternlerin karışımını gösterebilir (34).

En sık metastatik klinik bulgu vena cava superior sendromudur. En çok akciğer metastazları görülür (115).

Bu tümör, az hastanın tanıdan sonra 6 ay yaşadığı, en agresif tiroid malignitelerinden biridir. Tümörün rezektabilitesini belirlemek için US, BT, MR ya da PET-BT ile görüntüleme yapılır. Vokal kordlar preoperatif laringoskopi ile değerlendirilmelidir. İntratiroidal kitlesi olan hastalarda total veya totale yakın tiroidektomi ve terapötik lenf nodu diseksiyonu yapılır. Ekstratiroidal ve uzak metastazlı hastalarda R1 rezeksiyon kemoterapi ve radyoterapi yapılabilir fakat sonuçlar iyi değildir (34). Tanı konulduğunda sıklıkla inoperabldır ve ölüm sebebi genellikle akciğer metastazları nedeniyledir (115).

2.9.6- Tiroid Lenfoması

Tiroid malignitelerinin %1'den azını oluşturur. En sık görüleni non hodgkin B hücreli lenfomadır. En sık kronik lenfositik tiroiditli hastalarda gelişir. Anaplastik karsinom gibi boyunda hızlı büyüyen kitle ile başvururlar fakat bu kitle ağrısızdır. US'da iyi sınırlı bir hipoekoik kitle olarak görülür. Tanı İİAB ile konur (34).

Tedavi genellikle kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu ile olur. Kemoradyoterapiye hızlıca cevap vermeyen hastalarda hava yolu darlığı

semptomlarını engellemek için tiroidektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılabilir. Prognoz tümörün histolojik grade ve tiroid bezine sınırlı olmasına göre değişir. Ekstratiroidal yayımlı hastalarda daha düşük sağkalım oranları mevcuttur (34).

2.9.7- Papiller Tiroid Karsinomunda Anamnez Fizik Muayene Laboratuvar Görüntüleme

Tiroid kanserlerinde tanı genellikle tiroid dışı hastalıklar veya iyi huylu tiroid hastalıkları için yapılan boyun ultrasonografisinde nodül görülmesi üzerine yapılan biyopsi sonucu ile olmaktadır (92). Hastalar genelde asemptomatik olmakla birlikte en sık başvuru nedeni boyunda ağrısız şişliktir. Özellikle trakea basısına bağlı nefes darlığı, büyük tümörlerde özofagus basısına bağlı yutma güçlüğü, rekürren laringeal sinir invazyonuna bağlı ses kısıklığı gibi şikayetler gelişebilmektedir. Hastaların anamnezinde çocukluk çağında boyun bölgesine radyasyon öyküsü olması önemli bir bulgudur. Fizik muayenede tiroid kanserini düşündüren bulguların en önemlisi fiks, sert soliter tiroid nodülüdür. Ancak tiroid nodüllerinin çoğu benignidir.

Tiroid papiller karsinomu tanısında kullanılan spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Hastaların çoğu ötiroiddir. TSH düzeyi baskılı saptanan hastalarda hiperaktif nodüllerin malign olma olasılığı düşüktür, ancak beraberinde hipoaktif nodüllerin de eşlik edebileceği unutulmamalıdır.

Tiroid ultrasonu nodülleri saptamada ve benign - malign ayrımı konusunda fikir verebilir, boyunda eşlik eden lenfadenopatilerin ve kitlesel lezyonların saptanmasını sağlayabilir, İİAB işlemi sırasında kılavuz olarak kullanılabilir. Hipoekojenite, sınır düzensizliği, mikrokalsifikasyonlar, solid patern, nodülün uzunluğunun genişliğinden fazla olması ve dopplerde artmış vaskülerite malignite düşündüren bulgulardır (92).

US-elastrografi dışarıdan uygulanan kuvvet (US prob basısı) ile dokudaki gerinimi ölçerek dokunun sertliği ve kıvamı hakkında bilgi sağlayan yeni bir ultrasonografi yöntemidir. Nodül ne kadar sert izlenirse malignite olasılığı o kadar yüksektir (93). Normal US'u tamamlayıcı olarak kullanılabilir.

Serum TSH değeri düşük olan tiroid nodüllü hastalarda nodülün fonksiyon durumunu saptamak için tiroid sintigrafisi yapılır. 10 mm'den daha küçük nodüller

sintigrafide saptanamayabilir. Sıcak nodüllerde malignite riski %1-4 oranında iken soğuk nodüllerde bu oran %15-25 e çıkmaktadır. Çoğu papiller kanser sintigrafide soğuk nodül olarak görülmektedir (56,94). Uzak metastaz açısından vücut taramasında, tiroidektomi sonrası rezidü tiroid dokusu varlığını saptamada ve tümör nüksü gelişimi açısından takiplerde de sintigrafi kullanılmaktadır.

2.9.8- Papiller Tiroid Karsinomunda Evreleme

American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından 2010 yılında son versiyonu yayınlanan TNM evreleme sistemi en çok kullanılan evreleme sistemidir (Tablo 11) (85).

Diferansiye Tiroid kanserlerinde evreleme yaşa göre ikiye ayrılır (tablo11).

Tablo 11 Diferansiye Tiroid Kanseri TNM Sınıflaması

Papiller ve folliküler karsinom (< 45 yaş)			
Evre 1	T (herhangi bir)	N (herhangi bir)	M0
Evre 2	T(herhangi bir)	N (herhangi bir)	M1

Papiller ve folliküler karsinom (≥45yaş)			
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T3	N0	M0
	T1	N1A	M0
	T2	N1A	M0
	T3	N1	M0
Evre 4A	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4A	N1b	M0
Evre 4B	T4b	N(herhangi)	M0
Evre 4C	T(herhangi)	N(herhangi)	M1

T- Primer Tümör

TX: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümöre ait bulgu yok

T1: Tümörün en büyük çapı 2 cm veya daha küçük ve tiroide sınırlı

T1a: Tümörün en büyük çapı 1 cm veya daha küçük ve tiroide sınırlı

T1b: Tümörün en büyük çapı 1 cm' den büyük, 2 cm veya daha küçük ve tiroide sınırlı

T2: Tümörün en büyük çapı 2 cm' den büyük, 4 cm veya daha küçük ve tiroide sınırlı

T3: Tümörün en büyük çapı 4 cm' den büyük veya tümör herhangi bir çapta minimal tiroid çevresi dokuya invazyon var (peritiroidal yumuşak doku veya sternohyoid kas)

T4a: Tümör herhangi bir çapta ve tiroid kapsülünü aşarak larinks, trakea, özofagus veya rekürren larengal siniri invaze etmiş

T4b: Tümör herhangi bir çapta ve prevertebral fasya veya büyük damarları (karodit arter veya mediasten damarları) invaze etmiş.

N- Bölgesel Lenf Nodu

NX: Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilmemiş

N0: Bölgesel lenf nodu tutulumu yok

N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var

☐ N1a: Pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal lenf nodu metastazı var

☐ N1b: Servikal, retrofaringeal veya mediastinal lenf nodu metastazı var

M- Uzak Metastaz

MX: Uzak metastaz değerlendirilmemiş

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

2.9.9- Papiller Tiroid Karsinomunda Tedavi

Cerrahi: Tiroid papiller karsinomunun tedavisinde ilk adım cerrahi rezeksiyondur. Tedavinin diğer basamakları RAI ablasyon ve TSH baskılanmasıdır. PTK'lar genellikle iyi prognoza sahip olsa da, multisentrisite oranı ve lenf nodu metastaz oranları yüksektir ve rekürrens riski sıktır (1). Tiroid ve lenfatik yatağın agresif rezeksiyonu morbiditeyi arttırsa da RAI tedavisi ve takibi kolaylaştırır, tekrarlayan cerrahi müdahale riskini azaltır. Tek taraflı tiroid malignitesi olan ve metastatik hastalık kanıtı bulunmayan hastalar için total tiroidektominin bazı avantajları vardır; 1- RAI ablasyonu kolaylaştırmak, böylece daha az radyasyon dozunda daha etkin tedavi vermek, 2- çok sık gizli multifokal hastalık bulunması, 3- tümör belirteci olarak Tg kullanımının kolaylaştırılmasıdır. Total ve totale yakın tiroidektomiye göre daha az doku çıkarılan prosedürlerin avantajları ise bilateral RLS hasarı ve hipoparatiroidizm riskinin azalmasıdır. Yeni yapılan çalışmalar ışığında total tiroidektomi ile artan sağkalım arasındaki ilişki sorgulanmış ve total tiroidektomi ve sonrasında RAI ablasyonu için daha seçici olunması gerektiği düşünülmüştür. Bu amaçla tiroid tümörü düşük riskli ise, RAI plalanması şart değilse ve Tg olmadan uygun izlem yapılabilinecekse total tiroidektomi gerekli olmayabilir (1). Tiroid karsinomu 1 cm'den küçük ve tiroide sınırlı ise, başka bir odak, lenf nodu tutulumu veya radyoterapi hikayesi yoksa cerrahi gereklilik net değildir, fakat tercihen lobektomi ve istmusektomi uygulanabilir. Lobektomi sonrası mikrokarsinom saptanması ve tiroide sınırlı, lenf tutulumu yok, radyasyon öyküsü yoksa tamamlayıcı tiroidektomiye gerek yoktur (1,95). 1-4 cm arası tek taraflı nodüllerde tiroid dışı yayılım yok, radyasyon öyküsü yoksa, takip imkanı var ve hasta-hekim açısından uygun ise tek taraflı lobektomi önerilebilir. 4 cm'den büyük, ekstratiroidal uzanımlı, bölgesel veya uzak metastazı olan hastalarda total tiroidektomi tartışmasızdır. Bunların dışında hasta ve hekim seçimi, 45 yaşından büyük olunması, kontralateral nodüllerin varlığı, daha önce radyasona maruz kalınması ve ailevi DTK'larda total tiroidektomi endikedir (1).

RAI tedavisi: Total tiroidektomi sonrası bakiye tiroid dokusu kalmaktadır. Eğer bu doku miktarı az ise RAI tedavisi ile tamamen ablasyon yapılabilir ve bu da takipte

iyot-131 tüm vücut taramaları ve serum tiroglobulin seviyelerinin kalan veya tekrarlayan hastalık tespiti için özgüllüğünü arttırmaktadır. RAI ablasyon papiller karsinomun mikroskobik odaklarını yok eder, böylece bunlara bağlı gelişebilecek tümör nükslerini önlemiş olur. Ayrıca saptanan metastazların tedavisi amacıyla da kullanılabilir. RAI önerisinde daha selektif olmak ve daha düşük dozlarda RAI uygulamak gibi genel bir eğilim mevcuttur.

TSH tiroid dokusunda iyot uptake'ini arttırdığından tedavi öncesi serum TSH düzeyinin 30mU/ml değerinin üzerine ulaşması hedeflenir. Bu amaçla cerrahi tedavi sonrası hastalara levotiroksin (LT4) verilmeden 3-4 hafta beklenir veya ekzojen rekombinant insan tiroid uyarıcı hormon (rhTSH) verilebilir. Bazı merkezler LT4 alan hastalarda radyoaktif iyot tedavisinden önce LT4 yerine triiodotironin (Cytomel) vermektedir. T3 de 2 hafta önce kesilir (96). rhTSH'nin en önemli avantajı hipotiroidizme neden olmadan TSH yükselmesini sağlamasıdır, fakat uzun dönem sonuçları azdır.

RAI tedavisinin en sık görülen yan etkisi bulantı, kusma gibi gastrointestinal şikayetlerdir. Tükürük bezlerinde şişlik, nazolakrimal bez ve kanal hasarı, boyunda ödem, paratiroid bez hasarı daha nadir görülen diğer yan etkilere (97).

2015 ATA kılavuzunda uzak metastaz ve lenf nodu metastazı bulgusu olmayan (M0, MX, N0, NX), tiroide sınırlı mikropapiller karsinomda (T1a) RAI tedavisi önerilmemektedir. 1-4 cm arasında tümör boyutu, tiroide sınırlı ve nodal ya da uzak metastazı olmayan hastalar için RAI rutin olarak önerilmez ancak kötü histolojik alt tiplerde (örn: tall cell) veya vasküler invazyon varlığında daha ayrıntılı değerlendirilmelidir. Yüksek risk grubuna giren T4 veya M1 hastalarda ise RAI tedavisi önerilmektedir. Diğer hastalarda ise yaş, tümör boyutu, tümör histolojisi, ekstratiroidal invazyon varlığı, lenf nodu tutulumu gibi prognostik faktörler göz önüne alınarak RAI tedavisi açısından değerlendirme önerilmişse de net sınırlar ortaya konamamıştır (64).

TSH baskılama tedavisi: TSH diferansiye tiroid kanserleri için büyüme faktörü etkisi gösterir. Bu nedenle diferansiye tiroid kanseri olgularına total tiroidektomi ve gerekiyorsa radyoaktif iyot tedavisi uygulandıktan sonra nüks riskinin azaltılması amacıyla fizyolojik dozların üstünde levotiroksin (LT4) verilerek TSH baskılanır.

ATA kılavuzunda yüksek riskli hastalarda TSH 0,1 mIU/L' nin altında, orta riskli hasta grubunda 0,1-0,5 mIU/litre ve düşük risk grubunda 0,5-2,0 mIU/litre aralığında olacak şekilde LT4 verilmesi önerilmektedir (64).

2.9.10- Papiller Tiroid Kanserinde Prognoz

İleri yaşta hastalarda tanı anında lokal agresif tümöre ve uzak metastaza daha sık rastlanılır, daha agresif histolojide tümörler görülür. Erkek cinsiyet çeşitli çalışmalarda bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiş ve daha yüksek nüks riski ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (98).

4 cm'den büyük tümörlerde nüks, bölgesel yayılım ve uzak metastaz oranları belirgin olarak artmaktadır (98,99).

En sık görülen varyantlar olan klasik varyant ve folliküler varyant arasında prognostik bir fark saptanmamıştır ve prognozları iyidir (100). Tall cell varyant, yüksek silendirik hücreli varyant, Diffüz sklerozan varyant, kolumnar hücreli varyant ve hobnail hücreli varyant kötü prognoza sahiptir (101).

Kapsül varlığı iyi prognoz lehinedir. Tümör kapsülü olanlarda olmayanlara göre daha az lenf nodu metastazı ve nüks geliştiği gösterilmiştir (102).

Lenfovasküler invazyon kötü prognostik faktördür, artmış lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve mortalite ile ilişkilidir (103).

Tiroid dışına yayılım kötü prognostik faktör olup, görülen olgularda lenf nodu metastazı, uzak metastaz, nüks ve tümöre bağlı ölüm daha yüksek oranda görülür. (104).

Servikal ve mediastinal lenf nodu metastazının nüks gelişimi ve mortalite ile yüksek oranda ilişkili olduğu bulunmuştur. Özellikle bilateral servikal lenf nodu metastazı olması veya lenf nodunun kapsülünün de invaze olması lokal nüks ve uzak metastaz riskini arttıran kötü prognostik özelliklerdir (105).

Uzak metastaz varlığı sağ kalımı etkileyen en önemli prognostik parametredir. En sık metastaz görülen organlar sırasıyla akciğer, kemik ve santral sinir sistemidir (106).

Uygulanan cerrahinin türü lokal nüks riskini önemli ölçüde etkilemektedir. Total veya totale yakın tiroidektomide, lobektomi veya subtotal tiroidektomiye göre nüks ve mortalite riskinin azaldığı gösterilmiştir (107).

Papiller tiroid kanserde yaygın olarak kabul edilmiş bir grade sistemi yoktur. Akslen (108) tarafından, vasküler invazyon, nükleer atipi ve nekrozun değerlendirildiği yeni bir dereceleme şeması hazırlanmıştır. Grade 1, üç faktörün de bulunmadığı; Grade 2, üçünden herhangi birinin bulunduğu; Grade 3 ise üç faktörün en az ikisinin veya hepsinin birlikte bulunduğu derecedir. Yüksek dereceli grupta mortalite anlamlı şekilde yüksek bulunurken, multivaryans analizde derecenin diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğu ortaya konmuştur.

DNA ploidi; PTK'nin saldırgan davranışı ile anöploidi arasında doğru korelasyon olduğu gösterilmiştir (109).

Dolaşımdaki tümör hücreleri varlığı rekürren hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (109).

BRAF mutasyonu gösteren vakalar daha saldırgan seyirlidir. RAİ ablasyon tedavisine yanıt, diğer olgulara göre daha azdır (109).

Prognozla ilişkili Olmayan Faktörler ise papilla ve folliküler yapıların oranları, fibrozis, skuamöz metaplazi ve psammom cisimlerinin varlığı ya da miktarı ve mikrodamar dansitesi prognozu etkilememektedir (109).

Genelde PTK'lı hastalarda prognoz, 10 yıllık yaşam süresinde %95 ile mükemmeldir. Mayo kliniğinde Hay ve arkadaşları papiller kanserden ölüm riskini öngören AGES (Age, Grade, Extension, Size) skarlama sistemini geliştirmiştir. MACIS skarlama sistemi ise AGES'den modidifye edilmiştir, bu sistemde uzak Metastaz, yaş (Age), cerrahinin tam olup olmaması (Completeness), Ekstratiroidal invazyon ve lezyonun boyutu (Size) dahil edilmiştir. Bir başka skarlama sistemi ise yaş (Age), Metastaz, Ekstratiroidal yayılım, ve boyut (Size) kullanılarak düşük-yüksek risk gruplarının oluşturulduğu AMES sistemidir (34).

Tablo 12: AMES Skorlama Sistemi

PARAMETRE	DÜŞÜK RİSK	YÜKSEK RİSK
(A) Yaş	Erkek < 40 Kadın < 50	Erkek > 40 Kadın > 50
(M) Metastaz	Yok	Var
(E) Yayılım	Tiroid kapsülü invaze değil	Tiroid kapsülü invaze
(S) Tümör Büyüklüğü	< 5cm	> 5 cm

Tablo 13: AGES Skorlama Sistemi

PARAMETRE	PUANLAMA SİSTEMİ
(A) Yaş	0,005 x Hasta Yaşı (40 yaş üstü hastalarda)
(G) Grade	1 Puan: Grade 1 3 Puan: Grade 2 ve 3
(E) Yayılım	1 Puan: Tiroid dışına yayılım varsa 3 Puan: Uzak metastaz varsa
(S) Tümör Büyüklüğü	0,2 x Tümör Çapı (cm)
AGES Prognostik Skoru= Yaş + Derece + Yayılım + Büyüklük Puanları Risk Grupları: 1. Grup : 0 - 3.99 2. Grup : 4 - 4.99 3. Grup : 5 - 5.99 4. Grup : >6	

Tablo 14: MACIS Skorlama Sistemi

PARAMETRE	PUANLAMA SİSTEMİ
(M) Metastaz	Uzak met. varsa 3 puan
(A) Yaş	< 39 3,1 puan >40 0,08 x yaş
(C) Tam Olmayan Rezeksiyon	1 puan
(I) Tiroid Dışına Yayılım	1 puan
(S) Tümör Büyüklüğü	0,3 x çap (cm)
MACIS Prognostik Skoru = Metastaz+Yaş+Tam rezeksiyon+Yayılım+Büyüklük puanları	
Risk grupları: 1.Grup : 0 - 5.99 2.Grup : 6 - 6.99 3.Grup : 7 – 7.99 4.Grup : >8	
MACİS İndeksi risk gruplarına göre 10 yıllık sağkalım oranları	
1.Grup : % 99 2.Grup : % 89 3.Grup : % 56 4.Grup : % 24	

“Klinik Sınıflama”; (De Groot Evrelemesi) Chicago Üniversitesi'nde geliştirilen basit ve etkili bir evreleme sistemidir. Dört alt sınıfa ayrılır:

Sınıf I; tek veya birden fazla intratiroidal odağı olan hastaları;

Sınıf II; lenf nodu metastazı olan hastaları;

Sınıf III; rezeke edilemeyen lenf düğümleri veya ekstratiroidal invazyonu olan hastaları;

Sınıf IV; uzak metastazı olan hastaları kapsar (110).

TNM sınıflamasına göre yapılan evrelemede ise en önemli prognostik faktör hasta yaşıdır. TNM sınıflamasına göre yapılan evrelendirmede 5 yıllık kansere özgü sağ kalım oranları; Evre I'de %100, Evre II'de %100, Evre III'de %95,8 ve Evre IV C'de %45,3 olarak bildirilmiştir (85).

Tablo 15 Differansiye Tiroid Kanserinde Prognostik Skor Sistemleri

PARAMETRE	EORTC	TNM	AMES	AGES	MACIS	Klinik Sınıflama	Ohio Univ.	IR
Yaş	X	X	X	X	X			X
Cinsiyet	X		X					
Histoloji	X							X
Ekstratiroidal İnvazyon	X	X	X	X	X	X	X	
Tümör Boyutu	X	X	X	X	X		X	
Lenf Nodu Metastazı	X	X				X	X	
Uzak Metastaz	X	X	X		X	X	X	
Kapsül Varlığı	X		X	X				
Grade				X				
Cerrahinin Tipi					X			

(EORTC; European Organisation of Research on Thyroid Cancer, IR; Institut Gustave-Roussy)

ATA tarafından 2009 yılında oluşturulan ve 2015 yılında güncellenen sistemde ise hastaların çeşitli özelliklere göre düşük risk, orta risk ve yüksek risk grubu olarak üçe ayrılması önerilmiştir (64).

Düşük riskli (aşağıda yazılı tüm özellikleri taşıyan PTK vakaları):

- Lokal veya uzak metastaz yok
- Tüm makroskopik tümör rezeke edilmiş
- Lokorejyonel dokulara veya yapılara tümör invazyonu yok
- Agresif histopatolojik alt tipte olmaması
- Eğer I131 tedavisi verildiyse, tedavi sonrası ilk I131 tüm vücut tarama (TVT) da tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak yok
- Vasküler invazyon yok
- Klinik N0 veya ≤ 5 patolojik N1 mikrometastaz (en büyük çapı $<0,2$ cm)

- Intratiroidal eFVPTK
- Kapsüler invazyonu olan ve <4 vasküler invazyon odağı olan intratiroidal iyi differansiye FTK
- İntratiroidal, tek veya çok odaklı papiller mikrokarsinom (eğer biliniyorsa), *BRAFV600E* mutasyonlu olanlar dahil

Orta riskli (aşağıda yazılı özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları):

- Tümörün peritiroidal yumuşak dokuya mikroskopik invazyonunun olması
- RAI tedavi sonrası ilk TVT'de boyunda tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak olması
- Agresif histopatolojik alt tiplerde olması
- Vasküler invazyonu olan PTK
- Klinik N1 veya >5 patolojik N1 ancak tutulan tüm lenf nodlarının en büyük çapı <3cm
- Çok odaklı papiller mikrokarsinoma ancak ekstratiroidal uzanım var ve (eğer biliniyorsa) *BRAFV600E* mutasyonu varlığı

Yüksek riskli (aşağıda yazılı tüm özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları):

- Peritiroidal yumuşak dokulara makroskopik tümör invazyonu
- İnkomplet tümör rezeksiyonu
- Uzak metastaz (M1)
- Uzak metastaz düşündüren postoperatif ciddi serum Tg yüksekliği
- En büyük çapı ≥ 3 cm olan patolojik lenf nodu metastazı (N1)
- Yaygın vasküler invazyonu olan (>4 adet) folliküler Tiroid kanseri (64).

ATA 2015 kılavuzunda hastaların düşük risk, orta risk ve yüksek risk olarak risk gruplarına ayrılması, tedavi yanıtlarının değerlendirilmesini ve sonraki dönemde takiplerin bunlara göre yapılması önerilmektedir. Hastaların tedaviye yanıt olarak dört kategoriye ayrılmaları önerilmektedir.

Mükemmel Yanıt: Klinik, biyokimyasal, yapısal olarak hastalık olmaması. Negatif görüntüleme ve suprese Tg <0,1-0,2 ng/mL veya rhTSH-stimule Tg <1 ng/mL

Biyokimyasal Tam Olmayan Yanıt: Lokalize edilemeyen hastalığa rağmen anormal Tg veya yükselen anti-Tg düzeylerinin olması. Negatif görüntüleme ve suprese Tg ≥ 1 ng/mL veya stimule Tg ≥ 10 ng/mL veya yükselen anti-Tg antikoru

Yapısal Tam Olmayan Yanıt: Tg ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık olması

Belirsiz Yanıt: Benign veya malign olarak sınıflanamayan ve spesifik olmayan biyokimyasal veya yapısal bulguların olması. Yapısal hastalık bulgusu olmamakla birlikte, stabil veya azalan anti-Tg antikor düzeyleri olan hastalar bu gruba girerler.

Fonksiyonel ya da kesitsel görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular

(bir santimetreden küçük avasküler tiroid yatağı nodülleri, atipik görünümlü

biyopsi yapılmamış servikal lenf nodları)

TVT'de tiroid yatağında zayıf tutulum

Bazal Tg ölçülebilir ama <1 ng/mL

Stimule Tg ölçülebilir ama <10 ng/mL veya

Yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda stabil veya azalan anti-Tg antikorları (64).

Düşük risk grubundaki hastalara RAI tedavisi rutin olarak önerilmemektedir, eğer verilecekse 30mCi verilmesi önerilmektedir. Tg ölçümlerine göre mükemmel yanıt izlenmesi durumunda TSH düzeyinin 0,5-2 mIU/L, biyokimyasal tam olmayan yanıt veya belirsiz yanıt varlığında ise 0,1-0,5 mIU/L aralığında tutulması önerilmektedir. Takipte hastaların fizik muayene, Tg ölçümleri ve boyun USG ile değerlendirilmesi önerilmektedir.

Orta riskli hastalar için hastaların RAI tedavisi açısından değerlendirilmesi, TSH düzeyinin 0,1-0,5 mIU/L aralığında tutulmasının hedeflenmesi önerilmektedir. Takipte mükemmel yanıt izlenmesi durumunda TSH hedefinin 0,5-2 mIU/L aralığında tutulması takipte hastaların fizik muayene, Tg ölçümleri ve boyun USG ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Mükemmel yanıt izlenmemesi durumunda hastaların I-131 ile tüm vücut tarama açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

Yüksek riskli hastaların RAI tedavisinden fayda görecekleri, bu sebeple bu açıdan değerlendirilmeleri önerilmiştir. Bu hastalarda TSH düzeyinin 0,1 mIU/L düzeyinin altında tutulması, hastaların Tg ölçümleri ve boyun USG yanında I-131 ile tüm vücut tarama ve gerekirse BT, MR, PET gibi daha ileri tanı yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir (64).

2.9.11- Postoperatif Tiroglobulin (Tg) ölçümü

Tiroglobulin normal folliküler hücreler tarafından ve tümör hücreleri tarafından üretildiğinden sadece total tiroidektomi uygulanmış hastalarda ölçümü anlamlıdır. Total tiroidektomi sonrası da az miktarda rezidü doku kalabileceği için sonrasında RAI tedavisi alan hastalarda özgüllüğü daha yüksektir. Tg üretimi TSH uyarısı ile artar, TSH baskılama tedavisi serum Tg düzeyini de düşürmektedir. Levotiroksin tedavisi kesilerek veya rhTSH uygulaması ile bakılan TSH ile uyarılmış Tg düzeyleri <0,5 ng/mL saptanması hastalarda %98-99,5 oranında hastalık olmadığına işaret eder. Ancak nadir de olsa servikal lenf nodlarında rezidüel tümör kalan hastalarda TSH ile stimüle edilen Tg ölçümleriyle tanı konamayabilir. Boyun USG ile birlikte kullanıldığında özgüllüğü daha da artmaktadır (111,112).

Serumda anti-Tg antikorları varlığında Tg ölçümleri doğru sonuç vermeyebilir. Bu sebeple Tg ile birlikte anti-Tg antikor düzeyinin de ölçülmesi önerilmektedir. Anti-Tg antikorları tedavi sonrası ortalama 2-4 yıl sonra serumda kaybolur. Artan anti-Tg titresi nüks ile ilişkili olabilir (64,113).

2.9.12- Postoperatif Görüntüleme

İlk tedavi sonrası taramada, negatif TSH, stimüle Tg ve negatif servikal US olan hastalarda rutin tanısal tüm vücut radyoaktif iyot taramaları gerekli değildir. Yüksek ya da orta riskli hastaların takibinde değerli olabilir. Tiroidektomi sonrası 6. ve 12. aylarda US ve Tg bakılması negatif olması durumunda en az 3-5 yıl yıllık olarak tekrar edilmesi önerilir. Sonografik olarak küçük çapı 5mm'den büyük lenf nodlarında aspirat yıkamasında (washout) Tg ölçümü ve sitoloji çalışılması önerilir. FDG-PET ve PET-BT taramalarının, Tg pozitif, RAI tarama negatif hastalarda, lokal nüks gösteren veya persistan tiroid kanserli hastalarda kullanışlı olduğu gösterilmiştir. PET metastatik hastalığı olan hastalarada bir prognostik araç olarak ve metastatik yada lokal ileri hastalığı olan hastalarda tedavi yanıtını değerlendirmede de kullanılabilir (34).

2.10- Tiroid Cerrahisi

Tiroid hastalıklarında bazı semptomlarının varlığı, kötü kozmetik görünüm, hipertiroidizm ve malignite varlığı cerrahi tedavi endikasyonlarını oluşturur.

Tüm hastalar operasyon zamanında ötiroid hale getirilmeliler. Yeni ya da eski herhangi bir fonasyon değişimi hikayesi olan ya da önceden boyun bölgesinde ameliyat öyküsü olan tüm hastalara direkt ya da indirekt laringoskopi yapılmalıdır (116). Tüm hastalara reküren sinir paralizisi, tiroid ve paratiroid hormon yetersizliği, ömür boyu kalsiyum veya tiroid hormon replasmanı gereksinimi olabileceği ihtimali konusunda bilgi verilmeli ve aydınlatılmış onam formları imzalatılmalıdır.

Tiroid cerrahisinde total tiroidektomi, subtotal tiroidektomi, totale yakın tiroidektomi, total lobektomi ya da subtotal lobektomi uygulanabilen tekniklerdir. Malignitede, ciddi oftalmopatisi olan hastalarda, tamamlayıcı tiroidektomi riskini kabul etmeyen hastalarda ve RAİ ablasyonunu kabul etmeyen hastalarda total tiroidektomi endikedir. Her iki lobda ya da tek lobda rekürren laringeal sinire komşu çok az bir tiroid dokusu bırakılarak yapılan işlem totale yakın tiroidektomidir. Subtotal tiroidektominin 2 tipi mevcuttur: Bilateral subtotal lobektomi (her iki lobda da yaklaşık 2-4 gr doku bırakılması) ve Hartley-Dunhill Prosedürü (bir tarafa total lobektomi ve isthmektomi yapılır, diğer tarafta yaklaşık 2-4 gr doku bırakılması) (116).

Diseksiyona önce patolojinin olduğu taraftan başlanır. Böylece o tarafta oluşabilecek bir sinir hasarı, karşı tarafta sınırlı bir cerrahi ile bilateral sinir hasarından kaçınılmasını sağlayacaktır (117,118).

Klavikuların yaklaşık 3cm üstünden deri pililerine uyan transvers kesi yapılır. Cilt ciltaltı ve platisma kesilir. Üst flep diseksiyonu tiroid kıkırdığına kadar yapılır. Alt flep diseksiyonu juguler çentik seviyesinin altına kadar yapılır. Anterior fasya üzerinde yerleşmiş olan anterior juguler venlere dikkat edilmeli, yaralanma durumunda bağlanmalıdır. Derin fasyanın yüzeysel katı ve infrahyoid kasların fasyaları, tiroid kartilajdan juguler çentiğe kadar uzanan orta çizgide vertikal insizyonla ayrılır. Orta hatta strep kaslar(sternohyoid ve sternotiroid kaslar) lobektomi yapılacak tarafta laterale doğru ekarte edilir. Sternotiroid kas, tiroid kapsülünden ayrılınca tiroid mediale retrakte edilmelidir. Tiroidin laterale ulaşım

zorluğu söz konusu ise strep kaslar ansa servikalise zarar vermemek için superiordan kesilebilir.

Tiroid üst polünün serbestleştirilmesi esnasında süperior tiroid arter ve veni bağlarken dikkatli olunmalıdır; süperior larengeal sinirin eksternal dalının yaralanmaması için arter ve ven ayrı ayrı tiroide yakın bağlanmalıdır. Tiroid cerrahisinde en önemli noktalardan biri de inferior larengeal sinir ve paratiroid bezlerin bulunması ve korunmasıdır. Strep kaslar laterale, tiroid bezi mediale çekilerek trakea ile karotis kılıfı arasındaki trakeoözofageal oluğa girilir. Rekürren larengeal sinir (RLS); trakeoözofageal olukta, trakea lateralinde, trakeanın ön yüzüne yakın bulunabilir. RLS arteria carotis communis, özofagus ve arteria thyroidea inferior tarafından sınırlanan ‘Simon Üçgeni’ içerisinde bulunur (119). Inferior tiroid arter yakınında RLS bulunmaya çalışılır ve proksimale doğru takip edilir. RLS inferior tiroid arteri medialden, lateralden veya dalları arasından çaprazlayabilir. RLS inferior paratiroidin anteriorunda (superior paratiroid bezinin de posteriorunda) ilerler, sıklıkla zuckerkanl tuberkülünün hemen medialinden geçer ve krikoid halka seviyesinde trakeanın anterior kenarının yaklaşık olarak 2 cm posteriorundan krikotiroide girer (1). Sağ inferior larengeal sinir trakeoözofageal olukta genellikle 0°-30°'lik bir açı oluşturarak, sol inferior larengeal sinir 15°-45°'lik bir açı oluşturarak larenkse girer. Sol inferior larengeal sinirin trakeoözofageal oluktaki yerleşimi daha korunaklı olmasına rağmen, soldaki sinirin trakeoözofageal oluktaki seyri daha uzun olması nedeniyle sinir yaralanması bu tarafta daha sık görülmektedir (34).

Sağ rekürren larengeal sinir %0.5-1 oranında olmayabilir ve bu duruma sıklıkla vasküler bir anomali eşlik eder.

Diseksiyon sırasında damar mühürleme sistemleri ve konvansiyonel bağlama teknikleri kullanılabilir. İki tekniğin kıyaslaması için birçok çalışma yapılmasına rağmen, etkinlik bakımından üstünlük saptanamamıştır. Diğer taraftan komplikasyonlar arasında anlamlı bir fark bulunmamakla beraber, mühürleme sistemlerinde termal yanık daha fazla görülebileceği düşünülmüş fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Her iki teknik de tiroid cerrahisinde cerrahın seçimine göre güvenle kullanılabilir (34).

2.11- İntroperatif Sinir Monitörizasyonu

Tiroid ve paratiroid cerrahisinde RLS ve SLS monitörizasyon kullanımı giderek artmaktadır. Devamlı veya aralıklı monitörizasyon yapılabilir. 2009 yılında Barczynski ve ark (120) 2000 sinir ile yaptıkları çalışma, nöromonitörizasyonun, geçici RLS hasarında, sinirin vizüalize edilmesi ile karşılaştırıldığında ve sinir hasar riskinin yüksek olduğu hastalarda, istatistiksel olarak anlamlı düzelme ile ilişkili olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Kalıcı sinir hasarı oranlarında fark olmaması ve sonradan yayınlanan başka bir metaanalizin, nöromonitörizasyonun koruyucu bir etken olduğunu göstermekte başarısız olması da dikkate değerdir (34). Yeterli monitörizasyon 1- trakeoözofageal olukta herhangi bir diseksiyon öncesinde vagusun stimülasyonunu, 2- tiroid rezeksiyonundan önce RLS stimülasyonunu, 3- Berry ligamenti tamamen kesildikten sonra RLS'nin görülen en üst yerinden stimülasyonunu, ve 4- karşı loba geçmeden ya da kapatmadan önce tam hemostaz sağlandıktan sonra vagus stimülasyonunu içerir.

2.12- Tiroidektomi Komplikasyonları

En ciddi komplikasyon postoperatif kanama olup hayatı tehdit eden trakeal basıya neden olabilir. Girişim gerektirecek anlamlı hemorajiler ilk 6-12 saat içinde gözlenir. Yara yeri explore edilmeli, katlar açılarak hematoma temizlenmelidir.

Flepteki ödem, kasların ayrılması ve bu kaslara olan travmaya sekonder seroma gelişebilir.

RLS hasarı; kopma bağlanma ya da traksiyona bağlı oluşabilir. %1'den az oranda meydana gelir. RLS seyrinin son 2-3 cm'inde en yüksek hasarlanma riski mevcuttur. İntraoperatif dönemde fark edilen hasarda perinöryumlar absorbe edilmeyen sütürler kullanılarak primer olarak yaklaştırma denenebilir. Üst pol damarları tek seferde bağlanıyorsa %20 hastada SLS'in eksternal dalının hasarlanması söz konusudur.

İnvaziv tiroid kanserler ve retroözofageal guatrlerde servikal sempatik kök risk altındadır ve Horner sendromu ile sonuçlanabilir.

Geçici hipokalseminin (cerrahi yaralanmadan ya da paratiroid bezinin yanlışlıkla çıkarılması sonucu) vakaların %50'sinde görülebildiği raporlanmıştır, ancak kalıcı hipoparatiroidizm <%2'dir. Postoperatif hipokalsemi daha çok santral veya lateral boyun diseksiyonu eşlik eden tiroidektomilerde ve Graves hastalığı olan hastalarda görülür.

Bilateral vokal kord disfonksiyonu havayolunu tehdit etmesiyle acil entubasyon ve trakeostomi gerektirir.

Yara yeri enfeksiyonu, karotis arter, juguler ven ve özofagus gibi çevre yapıların yaralanması nadirdir (34).

2.13- İmmunohistokimya

İmmunohistokimya (İHK); belli bir dokuda bulunan antijenlerin gösterilmesi için işaretlenmiş antikorların kullanılmasıdır. Belirli antijenler içeren doku kesiti, bu antijenlere karşı işaretlenmiş antikorlar içeren bir solüsyonda inkübe edildiği zaman, antikorlar spesifik olarak antijenlere bağlanır.

İHK analiz: Tüm doku sıvıları, vücut sıvıları ve iğne aspirasyon materyellerinde uygulanır. Bu materyellerdeki hücrelerin özellikle sitoplazmalarındaki intermedier filamentler, mikrotübüller, mikroflamanlar, nöroflamanlar ve hücre zarı reseptör proteinleri incelenir. Bu yapılar antijen kabul edilerek antijen-antikor komplekslerinin yerleşimleri ya ışık (immünohistokimya) ya da elektron mikroskopla (ultrastrüktürel immunositokimya) gözlenebilir.

İHK analiz, tiroid lezyonlarının histopatolojik tanısında, özellikle ayırıcı tanı güçlüğü yaratan folliküler paternli lezyonlarda, yardımcı yöntem olarak yaygın kullanılır. En sık kullanılan belirteçler Gal-3, HBME-1 ve CK-19'dur ve bu üçlü "malignitenin evrensel belirteçleri" olarak tanımlanmaktadır (16-22, 121,122). Yapılan pek çok çalışmada çok farklı duyarlılık ve seçicilik değerlerine sahip olduğu bildirilen bu belirteçlerin birlikte kullanılması durumunda, PTK ve varyantlarında %90'a varan tanısal doğruluk oranına ulaşıldığı ileri sürülmektedir (20,22,121,123).

2.14- Galektin 3

B-galaktozid bağlayıcı proteinlerin bir üyesi olan galektin-3 (Gal-3), hücre içi glikoproteinler, hücre yüzey molekülleri ve hücre dışı matris proteinleri ile etkileşime giren hücre içi ve hücre dışı bir lektindir. Gal-3, hücre-hücre ve hücre-matriks yapışması, hücre büyümesi ve hücre döngüsü regülasyonu, neoplastik transformasyon, metastaz, hücre hasar onarımı ve apoptoza katılır (124-126).

İnsan makrofajları ve nötrofiller, mast hücreleri ve Langerhans hücreleri tarafından eksprese edilir. Gal-3 hemen hemen her zaman iyi diferansiye tiroid karsinomlarında eksprese edilir ve immünohistokimyasal prosedürler kullanılarak malign tiroid hücrelerinin sitoplazmasında hemen saptanabilir. Diğer taraftan, normal tiroid folliküler hücrelerin sitoplazmasında Gal-3 saptanamaz (127,128)

Kanser gelişimindeki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte Gal-3 ün artmış ekspresyonunun tümör hücrelerinin adhezyon ve motilitelerini değiştirerek metastaz potansiyelini artırdıkları bildirilmektedir (23). Gal-3, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi, baş ve boyun, meme, pankreas, uterus, mesane, dil ve tiroid gibi organlarda malignitelerin gelişiminde rol oynamıştır (129-131).

Murphy KM ve ark. (132) tarafından, Gal-3'ün PTK'nde yüksek oranda eksprese edildiği ve normal doku ya da benign lezyonlarda daha az olduğu gösterilmiştir.

Tiroid malignitelerinde Gal-3 yüksek duyarlılığa düşük özgüllüğe sahip bir belirteç olup Gal-3 varlığı malignite olasılığını güçlendirmekle birlikte negatif olması maligniteyi ekarte ettirememektedir (133).

2.15- Hector Battiflora Mesoteliyal Epitop-1 (HBME-1)

HBME-1, mezotelyal hücrelerin bilinmeyen bir membran antijenine karşı üretilen bir monoklonal antikordur (134). Mezotelyal hücrelerin mikrovilluslarında saptanır. Hücre adezyonunda ve sinyalizasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. Follikül hücrelerinden kaynaklanan malign neoplasmlarda spesifik bir belirteçtir. Özellikle papiller tiroid karsinomunda güvenli pozitif sonuç verirler (21,22, 135-

137). HBME-1'in benign lezyonlara göre malign lezyonlara daha fazla afinitesi olan foliküler orijinli bir tiroid belirteci olarak önemli olduğu gösterilmiştir (138).

Gal-3 ve CK19 ile karşılaştırıldığında, HBME-1, PTK ve foliküler adenom ayırıcı tanısında en yüksek özgüllüğe sahiptir; Aynı zamanda FTK ve PTK arasında ayırım yapmak için kullanılabilir.

2.16- Sitokeratin-19 (CK-19)

Sitokeratinler, hücrelerin bütünlüğüne ve hücre iskeletine katılan lifli proteinlerdir. CK19, tüm sitokeratinlerin en düşük moleküler ağırlığına sahip, epitelyal hücrelerin hücre iskeletinin bir parçası olan 40 kDa'lık asidik bir proteindir (139,140). Epitelyal hücrelerin yapısal sağlamlığından sorumludur (22). Normalde duktal epitelyumda (safra kanalları, pankreas ve böbrek toplama tübülleri) ve gastrointestinal sistemin mukozasında eksprese edilir. Tiroid nodüllerinde sitokeratin-19 (CK-19) ekspresyonu genel olarak papiller karsinomda yaygındır. Diğer benign lezyonlarda hiç ekspresyonu olmaz veya düşük ekspresyon ile karakterizedir (21,141,142).

3- MATERYAL METOD

Çalışma prospektif şekilde tasarlanmıştır. Tüm hastalardan aydınlatılmış onam alınmış ve çalışma yerel Hastane Etik Komitesi tarafından 21.06.2017 tarihinde 537 numarası verilerek onaylanmıştır. Çalışmaya 18 yaş üstü olan ve Eylül 2017-Şubat 2018 tarihleri arasında daha önceden İİAB'si yapılmış ve total tiroidektomi veya lobektomi uygulama kararı alınan 43 (kırküç) hasta alındı. Bütün hastalara ameliyat öncesi boyun US yapıldı, tiroid fonksiyon testleri görüldü, gerekli olan hastalara ameliyat öncesi BT çekildi. Bütün hastaların ameliyat öncesi İİAB sonuçları Bethesda Sistemine göre mevcuttu. Dahil edilme kriterleri; 18 yaş üstü olmak, çalışmaya dahil olmayı kabul etmek, İİAB yapılmış olması, ötiroidik hasta olmak. Dışlanma kriterleri; Hipertiroidi mevcut olması, tamamlayıcı tiroidektomi yapılacak olması. Postoperatif nihai patolojik değerlendirmeden sonra, Diferansiye tiroid kanseri dışındaki diğer tiroid kanser vakaları çalışma dışı bırakıldı.

Grupların belirlenmesi: Hastalar daha sonra istatistiksel analiz için gruplara ayrıldı: nihai patoloji sonuçlarına göre PTK grubu ve kontrol grubu olarak ayrıldı. Kontrol grubu benign tiroid patolojisi olan tüm hastaları içermektedir. Bunun dışında hastalar İİAB sonuçlarına göre gruplara ayrıldı; İİAB sonucu bethesda 2 olanlar ve ÖBA/şüpheli/şüpheli malign sonuçları olan Bethesda 3-4-5 grubu olarak ayrıldı. Bu gruplar belirteçlerin serum ve washout değerleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca bu gruplar dışında yaş, nodül boyutları ve nihai patoloji ile birlikte bakılan immunohistokimya sonuçları ile belirteçlerin kan ve washout sonuçlarının gruplar içi karşılaştırılması planlandı.

İşlem metodu: Genel anestezi indüksiyonundan önce ameliyathanede tüm hastalardan bir adet biyokimya tüpüne kan alındı. Ameliyat esnasında dominant/İİAB yapılmış olan nodüllerden 21 gauge enjektör ile alınan aspirat, 3cc serum fizyolojik ile sulandırılarak kuru tüp içine konuldu. Örnek alınan nodül ipek sütürle işaretlendi. Kan ve aspirat örnekleri alınması ameliyat ekibindeki genel cerrahi doktorları tarafından yapıldı. Alınan örnekler biyokimya laboratuvarında işlem gördükten sonra tek bir biyokimya uzmanı tarafından tüm hastaların sonuçları aynı anda değerlendirilmek üzere -50 derecelik dolapta saklandı. Ameliyat sonrası çıkan tiroidektomi materyalleri ve immunohistokimyasal analiz tek bir patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastalar arasında iki hastanın İİAB yapılan nodül ile washout yapılan nodül aynı olmaması ve nihai patoloji sonucunda İİAB yapılan nodülün malign, washout yapılan nodülün benign olması üzerine bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca bir hastada İİAB ve washout yapılan nodül haricinde ayrı bir odakta papiller karsinom saptanması üzerine bu vaka da çalışma dışı bırakıldı.

Biyokimyasal Analiz: Çalışmaya dahil edilen katılımcıların kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine ve tiroid dokusu yıkama sıvıları katkısız düz biyokimya tüplerine alındı. Alınan örnekler 15 dakika süre ile 3000 x rpm’de santrifüj edildi, serum ve süpernatant sıvı kısım ependorflarda porsiyonlanarak analiz edilinceye kadar –50°C’de saklandı.

Serum ve yıkama sıvılarındaki CK-19, GAL-3 ve HBME-1 düzeyleri ELISA (Enzyme–Linked–Immunosorbent Assay) yöntemi ile Biotek ELX800 (Biotek, Winooski, VT, ABD) “microplate” okuyucu cihazında ölçüldü. CK-19 düzeyi ölçümü için “Human Cytokeratin-19 (CK-19)” ELISA kiti (Abbkine, Katalog no: KTE62240; Abbkine Scientific Co. Ltd., Wuhan, China) kullanıldı, sonuçlar ng/L olarak ifade edildi. Gal-3 düzeyi ölçümü için “Human Galectin-3 (GAL-3)” ELISA kiti (Abbkine, Katalog no: KTE62747; Abbkine Scientific Co. Ltd., Wuhan, China) kullanıldı, sonuçlar pg/mL olarak ifade edildi. HBME-1 düzeyi ölçümü için “Human Hector Battifora Mesothelial Antigen-1 (HBME-1)” ELISA kiti (Abbkine, Katalog no: KTE62746; Abbkine Scientific Co. Ltd., Wuhan, China) kullanıldı, sonuçlar pg/mL olarak ifade edildi.

İstatistiksel yöntem : Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorovsimirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Uyum analizinde Kappa Uyum Analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

4- BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların %14'ü (n=6) erkek, %86'sı (n=37) kadın idi. Kadın:erkek oranı yaklaşık 6:1 idi. Tüm çalışma grubunda yaş ortalamasının $50,2 \pm 12,2$ yıl (min:25, max:79) olduğu görüldü. Yaş ortalamaları cinsiyetlere bağlı olarak değerlendirildiğinde erkekler için 59 kadınlar için 49 olduğu görüldü.

Hastaların ameliyat endikasyonları; %20,9 (n=9) İİAB sonucunda Bethesda 3, %11,6 (n=5) Bethesda 4, %14 (n=6) Bethesda 5, %2,3 (n=1) plonjon guatr, %7 (n=3) bası bulguları ve %44,2 (n=19) 3 cm'den büyük soliter veya multinodüler guatr şeklinde idi.

Soliter nodül oranı %23,3 (n=10) olup geri kalan %76,7 (n=33) hastada multinodüler guatr saptanmıştır. Nodüllerin çapı ortalama 27mm olup en büyük nodül 70mm en küçük çaplı nodül ise 5mm olarak ölçüldü.

Tüm hastalara İİAB yapılmış olup sonuçlarında %53,5 (n=23) Bethesda 2, %20,9 (n=9) Bethesda3, %11,6 (n=5) Bethesda 4, %14 (n=6) Bethesda 5 bulundu. İİAB sonucu Bethesda 3 gelen hastaların yedisinin tekrarlayan biyopsileri olup dört hastanın ilk biyopsileri de Bethesda 3, 2 hastanın ilk biyopsileri Bethesda 2 ve bir hastanın ilk İİAB sonucu Bethesda 1 idi. İlk biyopsileri Bethesda 1 ve 2 olan hastaların nodül boyutları 3 cm'den büyük olması nedeniyle opere edildiler. İki hastaya ise bir defa biyopsi yapıldı ve Bethesda 3 bulundu, bu hastalar kendi istekleri, takip istememeleri ve nodül boyutları 3 cm üzerinde olması nedeniyle opere edildi.

Opere edilen hastalar, uygulanan operasyon prosedürlerinin dağılımları açısından incelendiğinde, %69,8'ine (n=30) total tiroidektomi, %20,9'una (n=9) sol hemitiroidektomi ve %9,3'üne (n=4) da sağ hemitiroidektomi operasyonu uygulandığı görüldü. Sağ veya sol lobektomi yapılan hastaların %23'ünde (n:3) nihai patolojilerinde malignite saptandı. Total tiroidektomi ameliyatı yapılanların ise %33,3'ünde nihai patolojilerinde malignite saptandı.

Hastaların yatış süreleri ortalama 1,9 gün olup en az 1 en çok 4 gün yatırıldılar. Postperatif dönemde hastaların takibi en az 3 ay boyunca yapıldı. Beş (%11,6) hastada geçici hipokalsemi, iki (%4,6) hastada geçici vokal kord paralizisi ve iki (%4,6) hastada yara yeri enfeksiyonu gelişti.

Hastaların nihai patoloji sonuçlarında %30,2 (n=13) papiller tiroid kanser ve %69,8 (n=30) benign bulgular görüldü. PTK hastalarından 3 vaka mikrokarsinom idi. Hiçbir hastaya lenf nodu diseksiyonu yapılmadı. Patoloji sonucu benign gelen hastaların ise %70'i (n:21) nodüler adenomatöz hiperplazi, %23,3'ünde (n=7) kolloidal guatr, %3,3'ünde (n:1) Hashimoto tiroiditi ve %3,3'ünde (n:1) foliküler adenom rapor edildi.

Çalışılan belirteçlerin postoperatif immunohistokimyasal değerlendirmelerinde Gal-3; 12(2 benign ve 10 malign) hastada pozitif bulundu. HBME-1; 13 (2 benign ve 11 malign) hastada pozitif bulundu. CK-19 ise 17 (7 benign ve 10 malign) hastada pozitif olarak saptandı.

Belirteçlerin kandaki ve washout (yıkama) sıvısındaki değerleri ise; Gal-3 için serumda ortalama 399.243 ± 92.2 pg/ml minimum 185.1 ve maksimum 562.5 washoutta ortalama $397,917 \pm 130.6$ pg/ml minimum 212,6 ve maksimum 725,6 olarak bulundu. HBME-1 için serumda ortalama $86,1 \pm 34,9$ pg/ml minimum 48,6 maksimum 237,74 iken washoutta saptanan değerler ortalama $89,0 \pm 20,4$ pg/ml minimum 52,5 ve maksimum 151,94 olarak bulundu. CK-19 için serum değerleri ortalama $374,5 \pm 174,8$ pg/ml minimum 60,4 maksimum 991,838 washout değerleri ortalama $535,938 \pm 128,0$ pg/ml minimum 310,923 maksimum 952,12 olarak bulundu (tablo 16'da genel bulgular verildi.)

Yaş ile Gal 3 serum değeri, Gal3 Washout değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. Yaş ile HBME serum değeri, HBME Washout değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. Yaş ile CK-19 serum değeri, CK-19 Washout değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 17).

Nodül boyutu ile Gal 3 serum değeri, Gal3 Washout değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. Nodül boyutu ile HBME serum değeri, HBME Washout değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. Nodül boyutu ile CK-19 serum değeri, CK-19 Washout değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 18).

Tablo 16: Genel Bulgular

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş		25,0 - 79,0	51,0	50,2 ± 12,2
Cinsiyet	Kadın			37 86,0%
	Erkek			6 14,0%
Yatış Süresi		1,0 - 4,0	2,0	1,9 ± 0,7
Nodül Sayısı	MNG			33 76,7%
	Soliter			10 23,3%
Operasyon	BTT			30 69,8%
	Lobektomi			13 30,2%
Komplikasyon	Yok			34 79,1%
	Var			9 20,9%
	Geçici Hipokalsemi			5 11,6%
	Tek Taraflı Geçici Vokal Kord Pralizisi			2 4,7%
	Yumuşak Doku Enfeksiyonu			2 4,7%
Nodül Boyutu (mm)		5,0 - 70,0	27,0	27,0 ± 13,1
Gal3 (Serum) (pg/ml)		185,1 - 562,5	386,2	399,2 ± 92,2
Gal3 (Washout) (pg/ml)		212,6 - 725,6	377,4	397,9 ± 130,6
Gal3 (IHK)	(-)			31 72,1%
	(+)			12 27,9%
HBME - 1 (Serum) (pg/ml)		48,6 - 237,7	80,9	86,1 ± 34,9
HBME - 1 (Washout) (pg/ml)		52,5 - 151,9	89,0	88,2 ± 20,4
HBME-1 (IHK)	(-)			30 69,8%
	(+)			13 30,2%
CK - 19 (Serum) (pg/ml)		60,4 - 991,8	369,8	374,5 ± 174,8
CK - 19 (Washout) (pg/ml)		310,9 - 952,1	531,0	535,9 ± 128,0
CK-19 (IHK)	(-)			25 58,1%
	(+)			18 41,9%
Patoloji	Benign			30 69,8%
	Malign			13 30,2%
IIAB	B2			23 53,5%
	B3			9 20,9%
	B4			5 11,6%
	B5			6 14,0%

Tablo 17: Yaşa göre belirteçler değerleri

		Gal3 (Serum) (pg/ml)	Gal3 (Washout) (pg/ml)	HBME - 1 (Serum) (pg/ml)	HBME - 1 (Washout) (pg/ml)	CK - 19 (Serum) (pg/ml)	CK - 19 (Washout) (pg/ml)
Yaş	r	0.097	0.226	-0.168	0.006	-0.160	-0.020
	p	0.536	0.144	0.282	0.968	0.306	0.901
Spearman Korelasyon							

Tablo 18: Nodül boyutuna göre belirteç değerleri

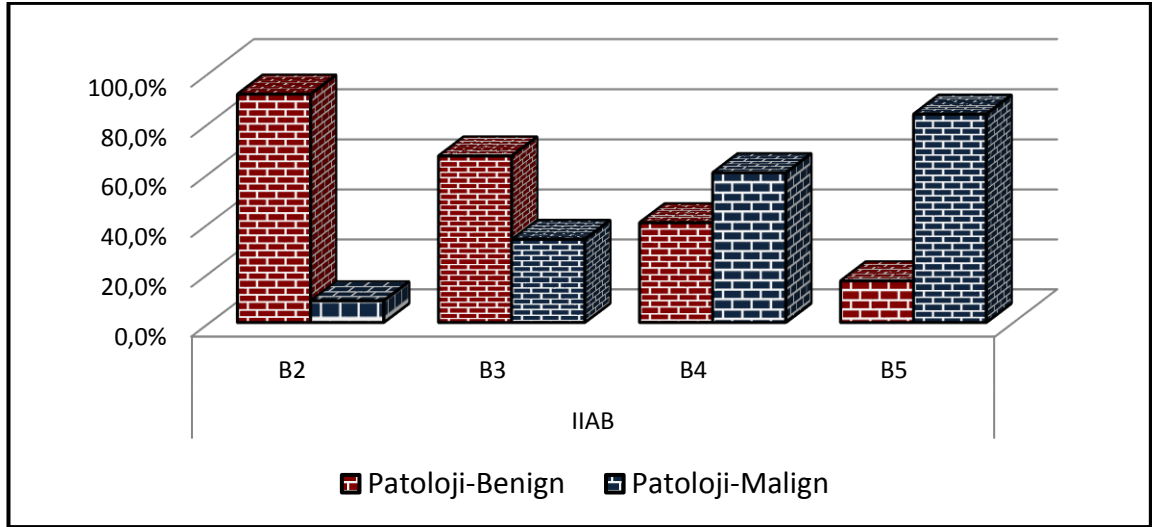
		Gal3 (Serum) (pg/ml)	Gal3 (Washout) (pg/ml)	HBME - 1 (Serum) (pg/ml)	HBME - 1 (Washout) (pg/ml)	CK - 19 (Serum) (pg/ml)	CK - 19 (Washout) (pg/ml)
Nodül Boyutu	r	0.003	0.187	0.071	0.198	0.053	0.265
	p	0.984	0.229	0.651	0.203	0.736	0.086
Spearman Korelasyon							

IIAB Bethesda 2 (B2) olan grupta diğer IIAB gruplarına göre malign oranı anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. IIAB Bethesda 3(B3) olan grupta diğer IIAB gruplarına göre malign oranı anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklılık göstermemiştir. IIAB Bethesda 4 (B4) olan grupta diğer IIAB gruplarına göre malign oranı anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklılık göstermemiştir. IIAB Bethesda 5 (B5) olan grupta diğer IIAB gruplarına göre malign oranı anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 19).

Tablo 19: İİAB ile patoloji sonuç karşılaştırılması

		Patoloji-Benign		Patoloji-Malign		p
		n	%	n	%	
IIAB	B2	21	91,3%	2	8,7%	0,001 χ^2
	B3	6	66,7%	3	33,3%	0,820 χ^2
	B4	2	40,0%	3	60,0%	0,153 χ^2
	B5	1	16,7%	5	83,3%	0,007 χ^2

χ^2 Ki-kare test(Fischer test)



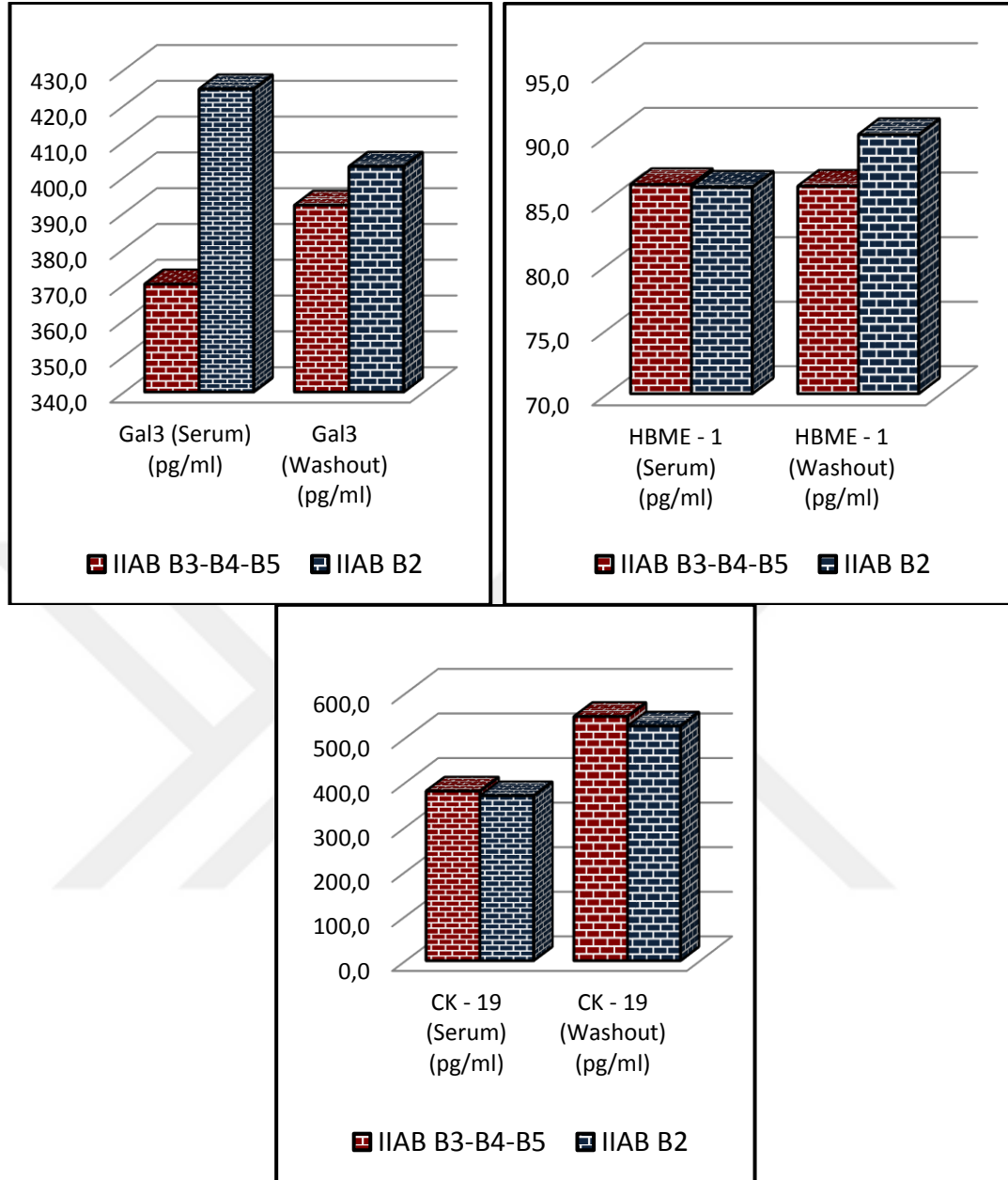
Grafik 1: IIAB ile patoloji sonuç karşılaştırılması

Örnek sayılarının az olması nedeniyle IIAB sonucu “benign” (Bethesda 2 – B2) ve “ÖBA/şüpheli/şüpheli malign” (Bethesda 3-4-5) olarak iki gruba ayrılarak IIAB ile belirteçler arasındaki ilişki için istatistik yapıldı. IIAB B3-B4-B5 gelen grubun Gal-3 serum değeri, IIAB sonucu Bethesda 2 olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak beklenmedik şekilde daha düşüktü. IIAB B3-B4-B5 ve IIAB B2 grupları arasında Gal3 washout değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 20). IIAB B3-B4-B5 ve IIAB B2 grupları arasında HBME-1 serum, HBME-1 washout değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. IIAB B3-B4-B5 ve IIAB B2 grupları arasında CK-19 serum, CK-19 washout değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Tablo 20: IIAB sonuçları ile belirteçlerin serum ve washout değerleri arasındaki ilişki

	IIAB B3-B4-B5		IIAB B2		P
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Gal3 (Serum) (pg/ml)	370,1 ± 90,1	355,2	424,6 ± 88,1	423,1	0,044 ^m
Gal3 (Washout) (pg/ml)	392,1 ± 125,6	372,6	403,0 ± 137,3	386,2	0,733 ^m
HBME - 1 (Serum) (pg/ml)	86,2 ± 30,9	76,3	86,0 ± 38,7	80,9	0,922 ^m
HBME - 1 (Washout) (pg/ml)	86,1 ± 16,2	86,3	90,1 ± 23,6	89,3	0,679 ^m
CK - 19 (Serum) (pg/ml)	380,1 ± 207,5	375,3	369,5 ± 145,2	348,0	0,827 ^m
CK - 19 (Washout) (pg/ml)	547,4 ± 94,8	531,3	525,9 ± 152,6	468,9	0,284 ^m

^m Mann-whitney u test



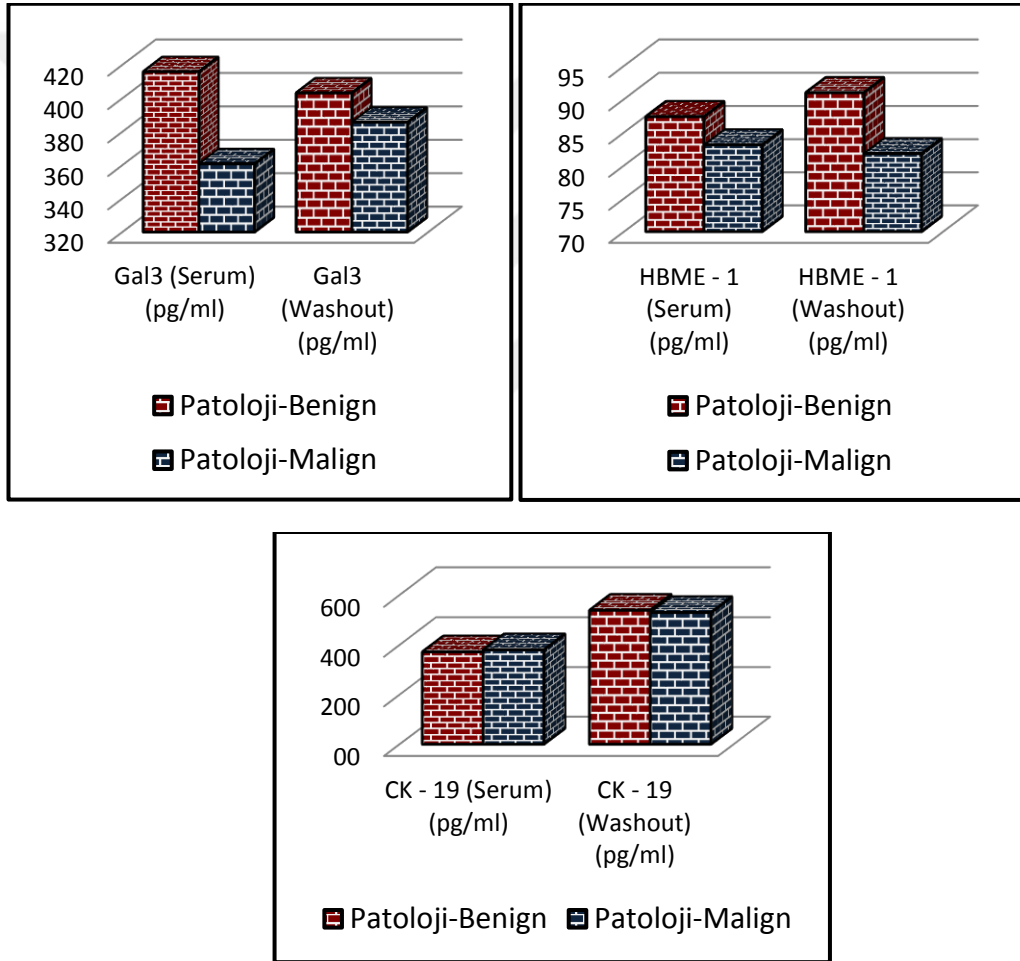
Grafik 2: İİAB sonuçlarına göre Gal-3, HBME-1 ve CK-19 serum ve washout değerleri arasındaki ilişki

Nihai patoloji sonuçlarına göre hastalar malign ve benign olmak üzere iki gruba ayrılarak belirteçlerin serum ve washout değerleri arasındaki ilişkiye bakıldı. Malign olan grupta Gal-3 serum değeri benign olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak beklenmedik daha düşüktü. Malign ve benign olan gruplar arasında Gal3 washout değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Malign ve benign olan gruplar arasında HBME-1 serum, HBME-1 washout değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Malign ve benign olan gruplar arasında CK-19 serum, CK-19 washout değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 21).

Tablo 21: Patoloji sonuçlarına göre Gal-3, HBME-1 ve CK-19 serum ve washout değerleri arasındaki ilişki

	Patoloji-Benign		Patoloji-Malign		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Gal3 (Serum) (pg/ml)	415.9 ± 92.4	413.2	360.8 ± 82.5	331.2	0.039 ^m
Gal3 (Washout) (pg/ml)	403.2 ± 133.8	401.2	385.7 ± 127.1	367.8	0.701 ^m
HBME - 1 (Serum) (pg/ml)	87.4 ± 33.7	81.8	83.1 ± 38.9	70.4	0.219 ^m
HBME - 1 (Washout) (pg/ml)	91.0 ± 21.5	90.6	81.8 ± 16.5	74.3	0.195 ^m
CK - 19 (Serum) (pg/ml)	372.0 ± 139.2	359.2	380.2 ± 245.0	371.8	0.895 ^m
CK - 19 (Washout) (pg/ml)	538.7 ± 145.4	528.6	529.6 ± 78.4	531.7	0.832 ^m

^m Mann-whitney u test



Grafik 3: Patoloji sonuçlarına göre belirteçlerin serum ve washout değerlerinin kıyaslanması

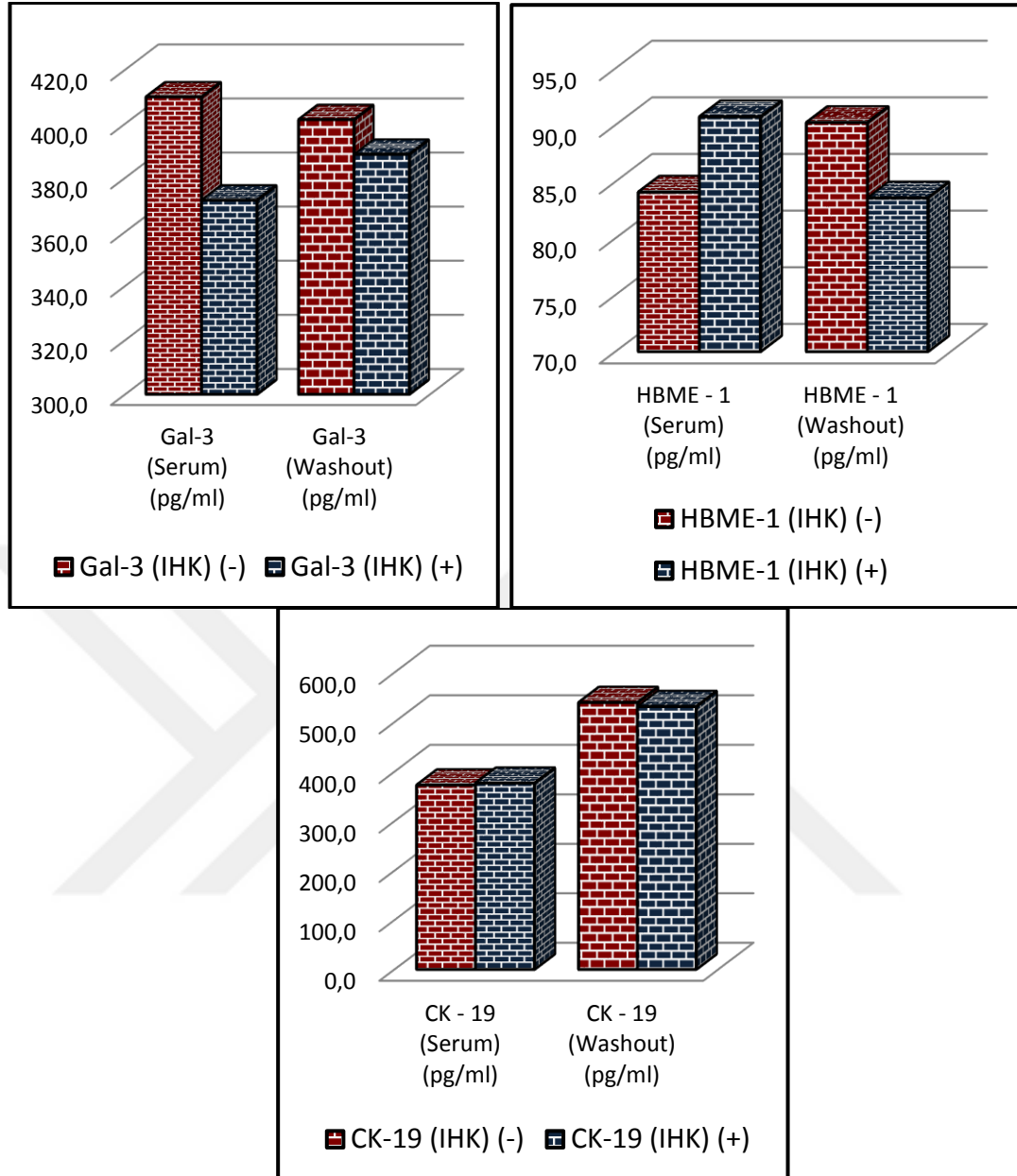
Gal-3'ün immunohistokimya analiz sonucuna göre (-) ve (+) olan gruplar arasında Gal-3 serum ve Gal-3 washout değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık

göstermemiştir. HBME-1'in immunohistokimya analiz sonucuna göre (-) ve (+) olan gruplar arasında HBME-1 serum, HBME-1 washout değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. CK-19'un immunohistokimya analiz sonucuna göre (-) ve (+) olan gruplar arasında CK-19 serum, CK-19 washout değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 22)

Tablo 22: Belirteçlerin immunohistokimya sonuçları ile serum ve washout değerleri arasındaki ilişki

	Gal3 (IHK) (-)		Gal3 (IHK) (+)		P
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Gal3 (Serum) (pg/ml)	409,9 ± 94,2	389,4	371,7 ± 84,2	332,7	0,136 ^m
Gal3 (Washout) (pg/ml)	401,5 ± 124,7	398,4	388,7 ± 150,2	372,6	0,597 ^m
	HBME-1 (IHK) (-)		HBME-1 (IHK) (+)		P
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
HBME - 1 (Serum) (pg/ml)	84,1 ± 33,8	80,9	90,7 ± 38,3	77,2	0,802 ^m
HBME - 1 (Washout) (pg/ml)	90,2 ± 21,4	89,4	83,6 ± 17,9	74,3	0,355 ^m
	CK-19 (IHK) (-)		CK-19 (IHK) (+)		P
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
CK - 19 (Serum) (pg/ml)	372,9 ± 136,8	366,0	376,7 ± 221,5	376,0	0,902 ^m
CK - 19 (Washout) (pg/ml)	539,3 ± 158,1	511,0	531,2 ± 71,6	541,5	0,555 ^m

^m Mann-whitney u t



Grafik 4: Belirteçlerin immunohistokimya sonuçları ile serum ve washout değerleri arasındaki ilişki

IIAB ile patoloji arasında anlamlı ($p < 0.05$) /Kappa:0.474) uyum gözlenmiştir. Duyarlılık %84.6, pozitif kestirim %55.0, özgüllük %70.0, negatif kestirim % 91.3 dü. (Tablo 11)

Gal-3'ün immunohistokimyasal analiz sonucu ile patoloji arasında anlamlı ($p < 0.05$) /Kappa:0.718) uyum gözlenmiştir. Duyarlılık %76.9, pozitif kestirim %83.3, özgüllük %93.3, negatif kestirim % 90.3 dü. (Tablo 11)

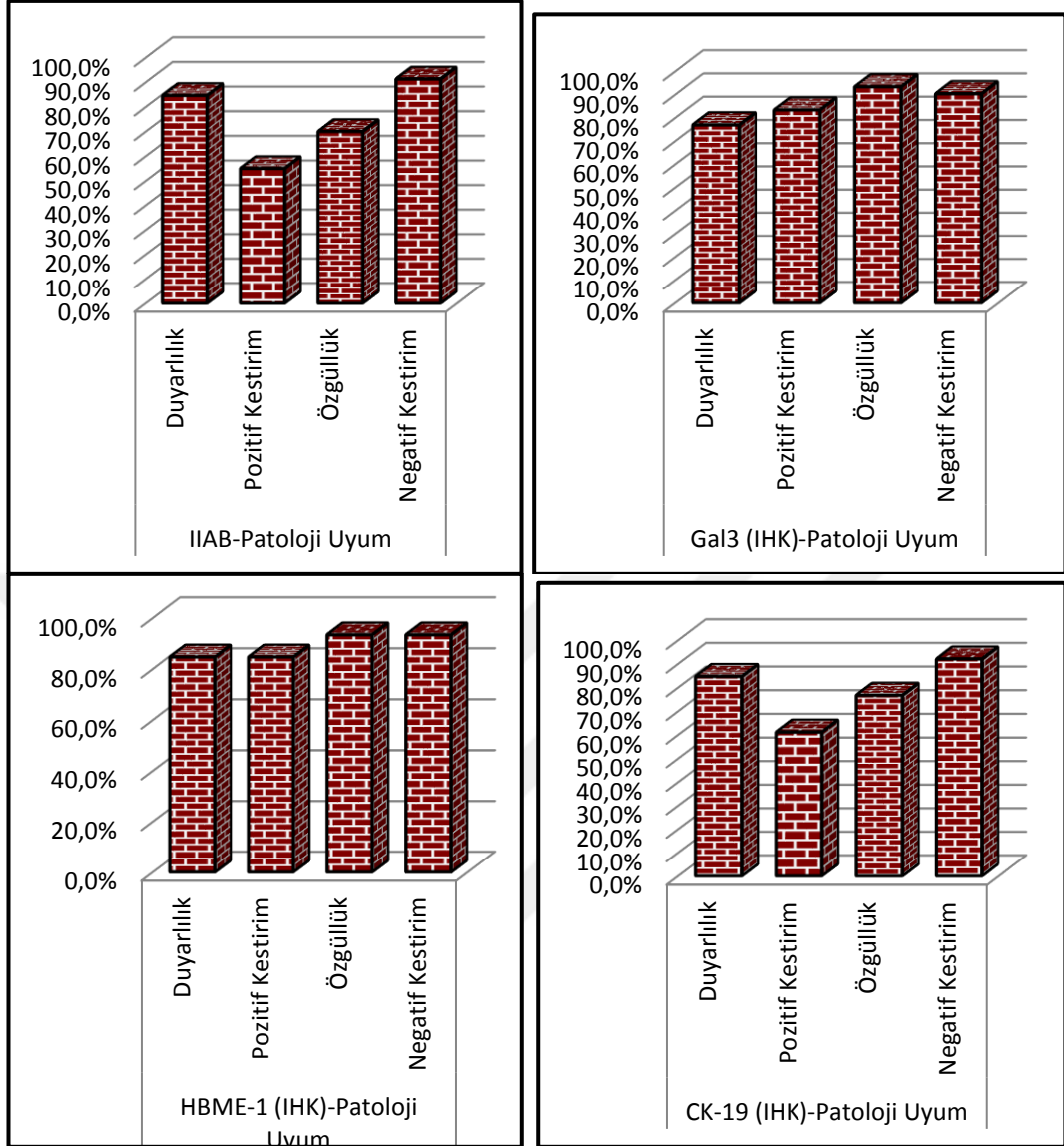
HBME-1'in immunohistokimyasal analiz sonucu ile patoloji arasında anlamlı ($p < 0.05$) /Kappa:0.779) uyum gözlenmiştir. Duyarlılık %84.6, pozitif kestirim %84.6, özgüllük %93.3, negatif kestirim % 93.3 dü. (Tablo 11)

CK-19'un immunohistokimyasal analiz sonucu ile patoloji arasında anlamlı ($p < 0.05$) /Kappa:0.553) uyum gözlenmiştir. Duyarlılık %84.6, pozitif kestirim %61.1, özgüllük %76.7, negatif kestirim % 92.0 dü. (Tablo 11)

Tablo 23: İİAB ve İHK sonuçları ile patoloji sonucu arasındaki uyum ve duyarlılık/ özgüllük tablosu

		Patoloji		Duyarlılık	Pozitif Kestirim	Özgüllük	Negatif Kestirim	p	Kappa
		Benign	Malign						
İİAB	B2	21	2	84,6%	55,0%	70,0%	91,3%	0,001	0,474
	B3-B4-B5	9	11						
Gal3 (IHK)	(-)	28	3	76,9%	83,3%	93,3%	90,3%	0,000	0,718
	(+)	2	10						
HBME-1 (IHK)	(-)	28	2	84,6%	84,6%	93,3%	93,3%	0,000	0,779
	(+)	2	11						
CK-19 (IHK)	(-)	23	2	84,6%	61,1%	76,7%	92,0%	0,000	0,553
	(+)	7	11						

Kappa Uyum Analizi



Grafik 5: İİAB ve İHK sonuçları ile patoloji sonucu arasındaki uyum ve duyarlılık/özgüllük grafiği

5- TARTIŞMA VE SONUÇ

Muayene ile palpe edilebilen tiroid nodülleri yetişkin kişilerde yaklaşık %3-7 oranında görülebilen, oldukça yaygın bir patolojidir (1-3). Tiroid nodüllerinin taranmasında ultrasonografi kullanılması ile insidansı %19-67 seviyelerinde saptanmıştır (1,7).

Tüm tiroid nodüllerinin ancak %5 kadarı nihai patolojide malign ve %95 benign olarak bildirilmektedir (6,143,144).

Anamnez, cinsiyet, yaş, aile hikayesi, radyasyon maruziyeti öyküsü gibi veriler, US ve sintigrafi gibi görüntüleme yöntemleri nodülün değerlendirilmesinde doktora yardımcı olabilse de hiçbirisi kesin olarak tanı koydurucu niteliğe sahip değildir. Ancak sitolojik inceleme açısından ucuz ve güvenilir bir yöntem olan İİAB ile elde edilen sonuçlar tanısal olarak daha yol gösterici bulgular sağlayabilmektedir (145).

Tiroid İİAB, çok düşük yanlış negatiflik oranı nedeniyle, çoğu benign nodül için cerrahi ihtiyacını ortadan kaldırarak cerrahi komplikasyonları azaltmıştır (146).

İİAB'nin de kendine has kısıtlılıkları mevcuttur. Örneğin önemi belirsiz atipi (ÖBA)/ önemi belirsiz folliküler lezyon (ÖBFL) mevcudiyetinde malignite oranı %5-15 civarındadır ve kuruma bağlı olarak, İİAB'de ÖBA/ÖBFL saptanma oranı % 3 - 10 arasında değişebilmektedir (71,147). Biyopside belirsiz sonuç elde edilmesi durumlarında radyolojik bulgular ve sitopatolojik olarak incelemesi yapılan bazı hücresel belirteçlerin tiroid nodüllerindeki malign-benign ayrımının yapılabilmesinde tanısal olarak yardımcı olabileceği öne sürülmektedir (16-22,148).

İİAB ile tam tanı konulamayan gruplar için yeni bir belirteç saptanması önemli oranda gereksiz tiroid cerrahisinin ve gereksiz nodül takiplerinin önüne geçilmesini böylece iş kayıplarının ve ek maddi kayıpların engellenmesini sağlayabilir. Yine bulunacak bu belirteçler ile hastaların tiroidektomiye bağlı komplikasyonlardan korunmasını ve ömür boyu kullanması gerekebilecek ilaçları kullanmamasını sağlayabilir. Bu amaçla çalışmamızda literatürü gözden geçirerek bugüne kadar özellikle patolojide immunohistokimya kullanılmış en popüler belirteçler olan Galektin-3, CK-19 ve HBME-1'in kendi vakalarımızdaki kan, washout ve immunohistokimya sonuçlarını karşılaştırdık.

“Atipi” terimi, anormal epitelyal hücreleri, pleomorfizmi, genişlemiş çekirdek, çekirdekte oluk (groove) ve malign özellikler olmaksızın hiperkromazi olması durumunda kullanılır.

Bethesda sınıflamasına göre ÖBA’de malignite riski %5-15 iken bu riskin daha yüksek olabileceğini ve bu nedenle daha agresif bir yaklaşım gerektirebileceğini gösteren birkaç çalışma yapılmıştır. Kholova ve ark (149) tarafından yapılan metaanalizde ÖBA nedeniyle opere edilen hastalarda yaklaşık %21-34 arasında malignite saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda tekrarlanan İİAB’nin tanıda faydalı olacağı ve immunohistokimyasal ve moleküler belirteçlerin kullanımının malignite tanısını destekleyebileceği öngörülmüştür. Bizim çalışmamızda da ÖBA nedeniyle opere edilen hastalarda bu çalışmaya benzer şekilde %33 oranında malignite saptandı.

Straccia ve ark. (150) bir meta-analizde İİAB sonucu ÖBA olan hastaların tiroidektomi materyallerinin nihai patoloji sonuçlarında malignite görülme oranını %23-31 arasında saptamıştır.

Shrestha ve ark. (151) yaptıkları bir çalışmada, İİAB sonucu ÖBA veya ÖBFL gelen hastalarda nodülleri dört grupta sınıflandırmışlardır: 1-Yapısal Atipi (Architectural Atypia, anormal foliküler düzenlemeyi içerir fakat hücrel anormallikler içermez), 2- yapısal atipi ile birlikte veya olmadan Hücrel Atipi (HA, atipik hücrel bulgular), 3- Hurthle hücreleri predominant grup ve 4- Diğerleri. Bu gruplardan hücrel atipi gösterenlerde malignite oranının yapısal atipili olanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada iki ardışık ÖBA / ÖBFL tanısı ile malignite tespit oranı % 15 iken, tek bir ÖBA/ÖBFL sonucu olan ancak malignite ile ilişkili klinik risk faktörleri mevcut olan hastalarda % 26’lık bir malignite oranı saptanmıştır. İkinci oran daha yüksek görünmesine rağmen, bu iki oran arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak tekrarlayan İİAB’nin cerrahiden kaçınmak için uygun bir yöntem olduğu kabul edilmiştir.

Seo ve arkadaşları, tiroid nodüllerinin malignite riskinin değerlendirilmesine yönelik yapmış oldukları bir çalışmada, 1,5 cm’den küçük nodüllerde, iki ve daha fazla ultrasonografik malignite göstergesinin varlığı ve BRAF mutasyonu olan hastalarda veya iki ve daha fazla İİAB sitolojisinde ÖBA sonucu bildirilen hastalarda malignite tespit ihtimalinin arttığını göstermişlerdir (152).

Kor biyopsilerin, tekrarlayan İİAB'ne kıyasla ÖBA/ÖBFL, nondiagnostik ve şüpheli kategorilerde daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (153-155). Bununla birlikte, kullanımı kanama riski nedeniyle tartışmalıdır. Kor biyopsiler, nihai patoloji olmaksızın immünohistokimyanın doğrudan kullanımını da sağlar.

Diferansiye tiroid karsinomlarında saptanan yaygın genetik değişiklikler, sırasıyla BRAF ve RAS mutasyonları ve RET / PTC ve PAX8 / PPAR γ 'nın yeniden düzenlemesi olarak sayılabilir (156). Pek çok yazar, özellikle klasik olmayan histolojisi olan papiller karsinomların saptanmasında ve klinikopatolojik sonuçların ve hastaların yönetiminin öngörülmesinde, ÖBA / ÖBFL olgularında BRAF mutasyon analizinin yararlılığını onaylamıştır (157-160). Genetik mutasyon belirteçleri çok yüksek bir özgüllüğe sahiptir; bununla birlikte, duyarlılıkları düşüktür, çünkü differansiye tiroid kanserlerinin yaklaşık % 30-40'ı bilinen herhangi bir moleküler mutasyona sahip değildir (161,162). Bu nedenle, genomik analizin duyarlılığını arttırmanın tek yolu, farklı mutasyonlar ve kromozomal yeniden düzenlemelerden oluşan panellerin, muhtemelen mikroRNA ve metilasyon analizi gibi diğer moleküler belirteçlerle kombinasyon halinde kullanılması gibi görünmektedir (162). BRAF ve RAS mutasyonları ile RET / PTC ve PAX8 / PPAR γ kromozomal yeniden düzenlemelerinin panelleri, morfolojik olarak belirsiz sitoloji örneklerinde başarıyla test edilmiştir. Sitoloji ve moleküler testlerin kombinasyonu ile tanısal doğrulukta anlamlı iyileşme gözlenmiş ve belirsiz sitolojiye sahip nodüllerde malignitenin daha iyi tahmin edilmesine izin vermiştir (91).

Son zamanlarda, Afirma gen ekspresyon sınıflandırıcı (AGEC) tarif edilmiştir. Yöntem mRNA ekspresyonunun ölçümüne dayanır ve belirsiz sitolojisi olanlarda histolojik olarak benign nodülleri saptamak için kullanılır. Bu test, sadece ÖBA tanısına sahip İİAB örnekleri için endikedir. AGEC, 142 genin ekspresyonunu değerlendirir ve benign olgularda gereksiz cerrahiden kaçınmak için, preoperatif olarak benign veya şüpheli tiroid nodüllerini yeniden sınıflandırmaya yardımcı olur (163-165).

Tiroid kanserlerinde normal tiroid dokusu ile karşılaştırıldığında anormal bir mikroRNA profili tanımlanmıştır. miR-222, miR-221 ve miR-146b özellikle papiller tiroid karsinomlarında upregüle edilmiştir. MiR-221, miR-222 ve miR181b düzeylerindeki anlamlı farklar, papiller karsinom ve benign tiroid nodüllerinin İİAB

örnekleri arasında belgelenmiştir (166). Benign ve non-neoplastik tiroid nodüllerinde mikroRNA ekspresyonunun daha iyi anlaşılması, belirsiz İİAB'de mikroRNA analizinin daha fazla uygulanması için temel bir önkoşul gibi görünmektedir.

Tiroid malignitelerini önceden belirlemede en maliyet etkin çalışmalardan biri preoperatif olarak tam kan sayımından elde edilen nötrofil-lenfosit oranı (NLO)dır. Bu konuyla ilgili pek çok çalışma yapılmış olsa da benign malign tiroid hastalıkları arasında istatistiksel olarak tanı koyduracak anlamlı fark saptanmamıştır (167-170). Liu ve ark (168) 2013'de yaptıkları çalışmada NLO'nun benign malign ayrımını öngöremese de nodül boyutu büyük olan hastalarda ve ATA'ya göre yüksek riskli hastalarda NLO'nun belirgin yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Daha önce yapılmış birçok araştırma, tiroid kanserli hastaların tiroid dokularında Galektin-3'ün immünohistokimyasal ekspresyonunun arttığını bildirmiştir. Bu nedenle, özellikle serum Galectin-3 düzeylerinin anlamlı preoperatif bilgi sunabileceğini düşünebiliriz. Bu yaklaşımın ana avantajları, minimal invaziv, nispeten güvenli ve tekrar tekrar gerçekleştirilebilmesidir. Galektin-3 çalışmaları, PTK tümör dokusunda, özellikle de hücre yüzeyinde salgılanan ve yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiş olan işaretleyicilerin de serumda yükselebileceğini ve böylece serum enzim bağlantılı immünosorbent analiz (ELISA) ile saptanabileceğini öngörmektedir. Burdan yola çıkarak nodüllerden aspire edeceğimiz örnek ile hazırladığımız washoutta (yıkama suyunda) olası korelasyonu araştırma sebebimiz bu bağlantıyı güçlü olarak ortaya koymak idi.

1995 yılında, ilk kez, Xu ve ark. (128) Galektin-3 ve tiroid kanserleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Xu, farklılaşmış tiroid kanserlerinde immünohistokimyasal ekspresyonu incelemiş ve bu ekspresyonun tiroid epitelyumun malign transformasyonu ile ilişkili olabileceğini ve benign tiroid adenomları ile farklılaşmış tiroid karsinomlarını ayırt etmek için Galektin-3'ün bir belirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüştür.

İmmünohistokimyasal analizler, folliküler hücre kökenli tüm tiroid malignitelerinin (papiller, foliküler ve anaplastik karsinomlar dahil) galektin-3'ün yüksek ve yaygın ekspresyonunu gösterdiğini, parafolliküler hücre orijinli medüller karsinomda üç vakadan birinde daha zayıf ve fokal ekspresyon gösterdiğini ortaya

koymuştur. Bunun aksine benign tiroid adenomları, guatrları ve normal tiroid dokularında galektin-3 eksprese edilmemiştir (171).

2007 yılında Park ve ark. yaptığı çalışmada tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında galektin-3, HBME-1, CK19, HMWCK, siklin D1 ve p27kip1'in tanısal doğruluğu değerlendirildi. Galektin-3, HBME-1 ve CK19'un DTK için olduğu duyarlı olduğunu, ancak galektin-3'ün en duyarlı ve özgül olduğunu bulmuşlardır. Bununla beraber HBME-1 ve CK19'un birlikte kullanımı, spesifite ve tanısal doğruluğu artırabilir. Papiller karsinomun foliküler varyantlarını içeren hemen hemen tüm papiller karsinomlar güçlü ve yaygın CK19 immünreaktivitesini göstermiştir. CK19 için immünoreaktivite, papiller karsinomda daha sık ve daha yaygın olmasına rağmen, foliküler lezyonlardaki immünoreaktivitesi, bir teşhis markeri olarak kullanımını sınırlayabilir. HBME-1 en umut verici belirteçlerden biri olduğu bildirilmiştir. HBME-1 tiroid karsinomunda, özellikle foliküler karsinomda duyarlı bir belirteç gibi görünmektedir (18).

Saggiorato ve ark. (172) sitoplazmik Galektin-3 ekspresyonunun minimal invaziv tiroid karsinomunda güvenilir bir preoperatif moleküler belirteç olduğunu ve konvansiyonel sitolojik muayenenin kesinliğini artırarak ve cerrahi hastaların daha iyi seçilmesini sağladığını bildirmişlerdir.

Teng ve ark. (173) yaptıkları çalışmada Gal-3, CK-19 ve HBME-1'in benign ve malign vakalarda ekspresyonunu değerlendirmişler ve özellikle bu belirteçlerin birlikte kullanımının tanısal olarak değerli olabileceğini vurgulamaktadırlar.

Papotti ve ark. (174) foliküler yapıya sahip iyi diferansiye tiroid karsinomlarında Galektin-3 ve HBME-1 immüno-ekspresyonunu araştırmış ve her iki belirteçi içeren tümörlerin papiller tiroid karsinomu ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Saleh ve ark. (175) tiroid İİAB örneklerinde Galektin-3, CK19, HBME-1 ve RET onkoproteininin immünoekspresyonunu incelemişler ve malign - benign tiroid nodüllerini ayırt etmede Galektin-3'ün en duyarlı ve spesifik belirteç olduğunu vurgulamışlardır.

Bizim alışmamızda da benzer şekilde immunohistokimyasal analiz sonuçları ile malignite arasında korelasyon saptandı. Fakat serum seviyelerini gösteren çalışmaların yetersiz ve aynı zamanda tutarsız olması, serumdaki referans aralıklarının yapılan çalışmalarda farklılık göstermesi, nodülden yapılan washout ile

ilgili daha önce yapılan çalışma olmaması ve çalışmamızdaki örnek sayısının az olması ve tamamen sağlıklı bireylerle kıyaslama yapılamaması çalışmamızı kısıtlamaktadır. Elde ettiğimiz verilerde beklediğimiz sonuçların çıkmaması, sonuçlarımızın tartışmasını da zorlaştırmaktadır.

Saussez ve ark. (24) tiroid hastalığı olan hastalarda, sağlıklı bireylere göre daha yüksek serum Galektin-3 düzeyleri bulmuşlardır. Serum Galektin-3 ölçümleri ile mikro ve makropapiller karsinomlar % 74'lük özgüllük,% 73'lük duyarlılık,% 57'lik pozitif prediktif değeri ve% 85'lik negatif prediktif değeri ile malign olmayan tiroid hastalıklarından ayırt edilmiştir. Makropapiller tiroid karsinomlarında %87 ve mikropapiller tiroid karsinomunda %67 oranında yüksek Gal-3 konsantrasyonları saptanmıştır.

Yılmaz ve ark. 2015 yılında tiroid malignitelerinde serum Galektin-3 değerlerini çalışmışlar. Biyokimyasal parametreler arasında, Galektin-3 düzeylerinin ortalama değerleri kontrol grubuna göre kanser grubunda anlamlı olarak yüksek iken, fT3, fT4 ve TSH düzeylerinin ortalama değerlerinin birbirine yakın olduğu gözlenmiş. FT3 ve FT4 değerleri için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmediği belirtilmiştir (25).

Makki ve ark. (23) kontrol grubundakine kıyasla papiller kanserli hastalarda daha yüksek serum Galektin-3 seviyelerini ortaya çıkarmıştır, ancak bu çalışmada araştırdıkları gal-3, ck-19, YKL-40, TIMP-1 ve Ang-1'den hiçbirinin istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermediği gözlenmiş, daha fazla çalışma ile anlamlı sonuçlara ulaşılabilceği öngörülmüştür.

Gang ve ark. (26) tiroid malignitesi olan 159 hasta ve tiroid malignitesi olmayan 16 hastadan oluşan bir grup hastanın serum ve cerrahi örneklerinde Galektin-3 seviyelerini ölçmüşlerdir. Malignite olan hastalarda belirgin olarak daha yüksek değerler bulmuşlar. Serum ve cerrahi örneklerinde Galectin-3 ölçümlerinin tiroid kanserlerinde daha yüksek tanısal değeri olabileceğini belirtmişlerdir.

Umut veren bu çalışmalara karşılık olarak, Jakubiak ve ark tarafından (176) yapılan çalışmada galektin 3'ün folliküler adenom ile karsinom ayırıcı tanısındaki yeri immunohistokimyasal olarak araştırılmış fakat benign malign folliküler tümör ayırımında güvenilir bir belirteç olmadığı ortaya çıkmıştır.

Inohara ve ark. (27) tarafından tiroid nodülü olan olgularda, 118 hastanın İİAB'si ve 46 hastanın serum Galectin-3 düzeyleri incelenmiş ve tiroidektomi sonrası histolojik bulgularla karşılaştırılmıştır. Papiller karsinomlu hastaların İİAB örneklerinde galektin-3 konsantrasyonu diğer tiroid hastalıklarına göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Ancak serum Galektin-3 düzeylerinde benign malign hastalıklar arasında spesifik bir farklılık bulunmamıştır. Bu nedenle, çalışma, serum Galektin-3 düzeylerini papiller tiroid karsinomları için bir belirteç olarak uygun olmadığını göstermiştir.

Isic ve ark. (177) CK-19 ve Gal-3'ü preoperatif olarak dokuda ve serumda çalışmışlardır. Sonuç olarak bu belirteçlerin doku örneklerinde anlamlı sonuçlarının olduğu fakat bu belirteçlerin serum seviyeleri tiroid malignitelerinin tanısı ve tiroid kanserlerinin takibi için güvenilir bir gösterge olmadığını ortaya konmuştur.

Galektin-3'ün tutarlı bir şekilde papiller karsinom için çok duyarlı bir belirteç olduğu öne sürülse de, bazı çalışmalar foliküler karsinomda düşük reaktivite gösterdiğini ortaya koymuştur (126,178).

Bu üç belirteç patoloji pratiğinde en çok kullanılan üç immüno belirteçtir ve her birinin farklı yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuç oranları vardır. Bazı yazarlar, üç belirteçten oluşan bir panelin, tek bir belirteçe göre daha yararlı olabileceğini ve özgünlüğünün, pozitif ve negatif prediktif değerinin ve tanısal doğruluğunun daha iyi olacağını savunmaktadır (22).

Bu bilgilerin ışığında özellikle önemi belirsiz lezyonlarda malignite tanısının doğruluğunu preoperatif olarak arttırmak amacıyla bu üç belirteci serumda ve tiroid nodüllerinden yaptığımız washout örneklerinde çalışarak karşılaştırmayı amaçladığımız çalışmamızda sonuç olarak; Yaş ve nodül boyutu ile belirteçler arasında korelasyon saptanmadı. Her üç belirtecin de serumda veya washoutta (yıkama sıvısında) anlamlı sonuç vermediğini gördük. Özellikle Gal-3'ün serum sonuçları bugüne kadar yapılan çalışmaların aksine patoloji sonucu benign olan grupta malign gruba göre ve İİAB karşılaştırmasında bethesda 2 olanlarda bethesda 3-4-5 sonucu olan gruba göre de daha yüksek olarak bulundu. İİAB sonuçlarına göre patoloji sonuçları özellikle Bethesda 2 ve Bethesda 5 grubunda anlamlı bulundu. İHK analizleri literatürle benzer şekilde malign tiroid hastalıklarında pozitif sonuç

gösterdi. İHK sonuçlarına göre aynı belirteçlerin serum ve washout değerleri arasında da korelasyon saptanmadı.

Gal-3, HBME-1 ve CK-19'un serum ve washoutta çalışılmasının nodüler tiroid hastalığı nedeni ile takip edilen hastalarda maligniteyi ortaya koymadaki rolü hakkında daha iyi fikir sahibi olabilmek için daha geniş örnekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmaya aldığımız hasta sayısı göz önüne alındığında bu belirteçlerin diferansiye tiroid kanserinde bir tümör belirteci olarak kullanılamayacağını söylemek doğru olmayacaktır. Ancak elde ettiğimiz sonuçlara göre belirteçlerin tanıda faydalı olduğunu söylemek de daha bir spekülasyon olur.

Özet olarak bizim çalışmamız Gal-3, HBME-1 ve CK-19'un serum ve washout değerlerinin diferansiye tiroid kanserlerini benign tiroid hastalıklarından ayırt etmedeki rolünü gösterememekle beraber bu konuda daha doğru bir karara varmak için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

6- KAYNAKLAR

- 1- Smith PW, Hanks LR, Salomone LJ, Hanks JB. Thyroid in: Sabiston Textbook of Surgery, The Biological Basis of Modern Surgical Practice 20th edition. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Elsevier inc. Philadelphia, Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Gülçiçek MA, Güven E. Kısım VIII Bölüm 36 pp:880-922, 2017.
- 2- Tan G.H. ve Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*, 1997; 126(3): 226-1.
- 3- Castro M.R. ve Gharib H. Thyroid nodules and cancer. When to wait and watch, when to refer. *Postgrad Med*, 2000; 107(1): 113-6, 119-20, 123-4.
- 4- Antti E, Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JI, Kivisaari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: A 5-year follow-up. *Radiology* 2000; 215:801–806.
- 5- Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: Current status and future perspectives. *Endocr Rev*. 2003; 24:102–132.
- 6- Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29:187-203
- 7- Ezzat S, Sarto DA, Cain DR, et al. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med*. 1994; 154, 1838-1840.
- 8- Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2010;16:468–475.
- 9- Wong CK, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. *World J Surg* 2000;24:934–941.
- 10- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010 Sep-Oct;60(5):277-300. doi: 10.3322/caac.20073.
- 11- Gonzalez-Yebra B, Peralta R, Gonzalez AL, Ayala-Garcia MA, de Zarate ME O, Salcedo M. Genetic alterations in a primary medullary thyroid carcinoma and its lymph node metastasis in a patient with 15 years follow-up. *Diagn Pathol*. 2012;7:63. doi: 10.1186/1746-1596-7-63.
- 12- Peccin S, de Castros JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? *J Endocrinol Invest*. 2002;25:39–43.

- 13- Tomimori EK, Bisi H, Medeiros-Neto G, Camargo RY. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: comparison with cytologic and histologic diagnosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48:105–113.
- 14- Utiger RD. The multiplicity of thyroid nodules and carcinomas. *N Engl J Med.* 2005;352:2376–2378. doi: 10.1056/NEJMp058061.
- 15- Zeiger MA, Dackiw AP. Follicular thyroid lesions, elements that affect both diagnosis and prognosis. *J Surg Oncol.* 2005;89:108–113. doi: 10.1002/jso.20186.
- 16- Dunderovic D, Lipkovski JM, Boricic I, Soldatovic I, Bozic V, Cvejic D, et al. Defining the value of CD56, CK19, Galectin 3 and HBME-1 in diagnosis of follicular cell derived lesions of thyroid with systematic review of literature. *Diagnostic pathology.* 2015;10:196.
- 17- Scognamiglio T, Hyjek E, Kao J, Chen YT. Diagnostic usefulness of HBME1, galectin-3, CK19, and CITED1 and evaluation of their expression in encapsulated lesions with questionable features of papillary thyroid carcinoma. *American journal of clinical pathology.* 2006;126(5):700-8.
- 18- Park YJ, Kwak SH, Kim DC, Kim H, Choe G, Park DJ, et al. Diagnostic value of galectin-3, HBME-1, cytokeratin 19, high molecular weight cytokeratin, cyclin D1 and p27(kip1) in the differential diagnosis of thyroid nodules. *Journal of Korean medical science.* 2007;22(4):621-8.
- 19- Nechifor-Boila A, Catana R, Loghin A, Radu TG, Borda A. Diagnostic value of HBME-1, CD56, Galectin-3 and Cytokeratin-19 in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumors of uncertain malignant potential. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie.* 2014;55(1):49-56
- 20- Barut F, Onak Kandemir N, Bektas S, Bahadir B, Keser S, Ozdamar SO. Universal markers of thyroid malignancies: galectin-3, HBME-1, and cytokeratin-19. *Endocrine pathology.* 2010;21(2):80-9.
- 21- Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, de la Chapelle A, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology Inc.* 2005;18(1):48- 57.
- 22- de Matos LL, AB, Matsubayashi CO, Lima Farah M, Del Giglio A, Aparecida M Pinhal S. Expression of ck-19, galectin-3 and hbme-1 in the differentiation of thyroid lesions: systematic review and diagnostic meta-analysis. *Diagn Pathol.* 2012; 7: 97.2012 Aug 13. doi:10.1186/1746-1596-7-97.
- 23- Makki FM, Taylor SM, Shahnavaz A, Leslie A, Gallant J, Douglas S, Teh E, Trites J, Bullock M, Inglis K, Pinto DM, Hart RD. Serum biomarkers of papillary thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 42: 16.

- 24- Saussez S, Glinoe D, Chantrain G, Pattou F, Carnaille B, Andre S, et al. Serum galectin-1 and galectin-3 levels in benign and malignant nodular thyroid disease. *Thyroid*. 2008;18:705–712.
- 25- Yılmaz E, Karşıdağ T, Tatar C, Tüzün. S Serum Galectin-3: diagnostic value for papillary thyroid carcinoma. *Ulus Cerrahi Derg*. 2015; 31(4): 192–196. Published online 2015 Apr 9. doi: 10.5152/UCD.2015.2928.
- 26- Xue G, Liu J, Huang J. Detection of galectin-3 in both serum and tissue for early diagnosis of thyroid carcinoma. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2013;33:1027–1030.
- 27- Inohara H, Segawa T, Miyauchi A, Yoshii T, Nakahara S, Raz A, et al. Cytoplasmic and serum galectin-3 in diagnosis of thyroid malignancies. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;376:605–610.
- 28- Eszlinger M, Paschke R. Molecular fine-needle aspiration biopsy diagnosis of thyroid nodules by tumor specific mutations and gene expression patterns. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;322:29–37. doi: 10.1016/j.mce.2010.01.010.
- 29- Kato MA, Fahey TJ 3rd. Molecular markers in thyroid cancer diagnostics. *Surg Clin North Am*. 2009;89:1139–1155. doi: 10.1016/j.suc.2009.06.012.
- 30- Hanks, JB: *Thyroid*. In Sabiston text book of surgery 16th ed. WB. Saunders, Philadelphia, 2001 Chap:32, p:603-628.
- 31- Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid and adrenal in: Schwartz SI, ed. *Principles of Surgery*, 8th ed. New York: F.C.Brunicaardi - Hill Book Comp. Chap: 37, pp:1395-1470, 2005.
- 32- Leoutsakos V. A short history of the thyroid gland. *HORMONES-ATHENS-*. 2004;3:268-71.
- 33- DuBose J, Barnett R, Ragsdale T. Honest and sensible surgeons: the history of thyroid surgery. *Current surgery*. 2004;61 (2):213-9.
- 34- Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid and adrenal in: Schwartz SI, ed. *Principles of Surgery*, 10th ed. New York: F.C.Brunicaardi - Hill Book Comp. Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Özmen MM. Chap: 38, pp:1521-56, 2016.
- 35- Eknoyan G. A history of the parathyroid glands. *American journal of kidney diseases*. 1995;26(5):801-7.
- 36- Paul U. Our surgical heritage. Anton von Eiselsberg. *Zentralblatt fur Chirurgie*. 1982;107(7):418
- 37- Ureles AL, Freedman ZR. Thyroidology - reflections on twentieth century history. in: Faik SA, ed. *Thyroid Disease, endocrinology, surgery, nuclear medicine, andradiotherapy*, 2nd ed. New York: Lippincott - Raven Publishers. Chap: 1, pp: 1 - 14, 1997.)

- 38- Nguyen GK, Ginsberg J, Crockford PM. Fine-needle aspiration biopsy cytology of the thyroid. Its value and limitations in the diagnosis and management of solitary thyroid nodules, *Pathol Annu* 1991;26(Pt 1):63-9.
- 39- Kay DJ, Goldsmith A. Embryology of the Thyroid and Parathyroids. *Thyroid Embryology Clinical Correlations Emedicine Updated*: Jan. 2010;14.
- 40- Organ GM, Organ CH. Thyroid gland and surgery of the thyroglossal duct: Exercise in applied embryology. *World J Surg*. 2000;24(8):886-90
- 41- Gilliam MP, Koop P. Genetic regulation of thyroid development. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13:358.
- 42- Mansberger AR Jr, Wei JP. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin North Am* 1993; 73:727.
- 43- Erbil Y. Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi Teknikler Atlası. 1. Bölüm sf:3-10. 2017.
- 44- Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg*. 2000;24:891,
- 45- Altaca G, Onat D. Tiroidektomi ve komplikasyonları. *Temel Cerrahi*, 3. baskı. Editör: Sayek 8. Ankara: Güneş Kitabevi. , bölüm: 172, s: 1621 - 30, 2004.
- 46- Conor P. Delaney, MD. *Netter's Surgical Anatomy and Approaches*, 2014; pp:23-25
- 47- Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid and adrenal in: Schwartz SI, ed. *Principles of Surgery*, 10th ed. New York: F.C.Brunnicardi - Hill Book Comp. Chapter 38 pp:1343-1374. 2010.
- 48- Larsen P, Davies T, Schlumberger M, Hay I. Chapter 10–thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. *Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology*. 2008:299-332.
- 49- Gardner DGS, Greenspan D. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*: McGraw-Hill Medical; 2007.
- 50- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(2):489-99.
- 51- Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *The Lancet*. 2001;357(9256):619-24.
- 52- Güllüoğlu BM. Hipertiroidi ve Cerrahi. *Temel Cerrahi*, 4. baskı. Editör: Sayek İ. Ankara: Güneş Kitabevi. , bölüm: 170, s: 1889 - 96, 2013.

- 53- Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. a "normal" finding in Finland. a systematic autopsy study. *Cancer* 1985; 56:531-8.
- 54- Tanrıover O, Comunoglu N, Eren B, Comunoglu C, Turkmen N, Dogan M, Gundoğmus UN. Occult papillary thyroid carcinoma: prevalence at autopsy in Turkish people. *Eur J Cancer Prev* 2011; 20:308-12.
- 55- Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007Sep;36:707-35.
- 56- Kaynaroglu ZV, Konan A. Tiroid Nodüllerine Genel Yaklaşım. *Temel Cerrahi*, 4. baskı. Editör: Sayek İ. Ankara: Güneş Kitabevi. , bölüm: 168, s: 1877 - 81, 2013.
- 57- Hedinger C, Williams ED, Sobin LH: Histological Typing of Thyroid Tumours. Originally published by the World Health Organization as no 11 in the International Histological Classification of Tumours series 2nd ed. New York, NY, Springer-Verlag, 1988.
- 58- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:787-803.
- 59- Shlomo M. Kenneth SP. Williams textbook of endocrinology, 12th edition, Saunders Company p. 327-329, 440-461. 2011.
- 60- Chen H, Nicol TL, Zeiger MA, et al. Hürthle cell neoplasms of the thyroid: are there factors predictive of malignancy?. *J Nucl Med* 1998; 34:1626-1631.
- 61- Grant CS, Barr D, Goellner JR, et al. Benign Hürthle cell tumors of the thyroid: a diagnosis to be trusted?. *World J Surg* 1988; 12:488-494.
- 62- Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017 İSBN: 978-975-9118-66-2.
- 63- Carmeci C., Jeffrey R.B., McDougall I.R. ve ark., Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid*, 1998; 8(4): 283-9.
- 64- M Haugen BR, EK Alexander, KC Bible, G Doherty, SJ Mandel, YE Nikiforov, F Pacini, G Randolph, A Sawka, M Schlumberger, KG Schuff, SI Sherman, JA Sosa, D Steward, RM M Tuttle, L Wartofsky 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26:1–133.
- 65- Alexander E.K., Hurwitz S., Heering J. P. ve ark., Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med*, 2003; 138(4): 315-8.

- 66- Asanuma K., Kobayashi S., Shingu K. ve ark., The rate of tumour growth does not distinguish between malignant and benign thyroid nodules. *Eur J Surg*, 2001; 167(2): 102-5.
- 67- 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): 35-41
- 68- Valcavi R. ve A. Frasoldati, Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract*, 2004; 10(3): 269-75.
- 69- Castro M.R., Caraballo P.J., ve Morris J.C., Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87(9): 4154-9.
- 70- Zelmanovitz F., Genro S., ve Gross J.L., Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998;83(11): 3881-5.
- 71- Nassar A, Reynolds JP, Kerr SE, Jenkins SM, Lackore KA, Bernet V. Survey of cytopathologists and cytotechnologists for the clinical impact of the use of atypia or follicular lesion of undetermined significance. *Cytojournal* 2015;12:14.
- 72- Nayar R. ve M. Ivanovic, The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer*. 2009;117(3):195-202.
- 73- Hashimoto K., Suliburk, J.W., Staerkel, G. A. ve ark., Immunocytochemical analysis for differential diagnosis of thyroid lesions using liquid-based cytology. *Nagoya J Med Sci*, 2011;73(1-2): 15-24.
- 74- Griffith OL, Chiu CG, Gown AM, Jones SJ, Wiseman SM. Biomarker panel diagnosis of thyroid cancer: a critical review. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008 Sep;8(9):1399-41
- 75- Gharib H., Papini, E., Valcavi, R. ve ark., American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*. 2006;12(1): 63-102.
- 76- Layfield, L.J. Cibas, E.S., Gharib, H. ve ark., Thyroid aspiration cytology: current status. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59(2): 99-110.
- 77- Hegerova L, Griebeler ML, Reynolds JP et-al. Metastasis to the thyroid gland: report of a large series from the Mayo Clinic. *Am. J. Clin. Oncol*. 2015;38 (4): 338-42
- 78- Garcia M, Jemal A, Ward E, Center M, Hao Y, Siegel R, ve diğ. Global cancer facts & figures 2007. Atlanta, GA: American cancer society. 2007;1(3):52

- 79- Rosenberg SA. Cancer of the Endocrine System. In: Devita VT Hellman S, Rosenberg SA, Cancer: Principles and Practice of Oncology. editor Govindan R. 8th Ed. Philadelphia Lippincott Williams&Wilkins; p. 1655-82. 2008.
- 80- Carling T UR. Thyroid tumors. In: DeVita VT HS, Rosenberg SA, editor. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th Edition Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 502- 9. 2005.
- 81- Mackenzie EJ, Mortimer RH.: Thyroid nodules and thyroid cancer. The Medical Journal of Australia. 2004; 180(5):242-7
- 82- Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. Oncologist. 2003; 8: 541-52.
- 83- Stacey E.M. Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- 84- Baudin E, Travagli J, Ropers J, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave Roussy Institute experience. Cancer 1998; 83:553-559
- 85- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A 2010 Thyroid cancer staging. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds) AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition. SpringerVerlag, New York, pp 59–64
- 86- Mosso L, Campusano C, González H, Domínguez JM, Salman P, Suazo V, Solar A, Cerda J. From macro to micro thyroid carcinoma: records of a clinical hospital from 1991 to 2010. Rev Med Chil. 2013;442-8.
- 87- Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2014;140:317–322
- 88- Wenig, B. M. Atlas of Head and Neck Pathology E-Book. Elsevier Health Sciences. 2015.
- 89- Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, Martin E, Campain N, Watkinson J, et al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:2834–2843
- 90- Doherty GM. Follicular neoplasms of the thyroid. In: Clark OH, Duh QY (Eds.). Textbook of endocrine surgery. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997;p.95-102
- 91- Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:2092-2098.

- 92- Rago T., & Vitti, P. Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008;22(6), 913-928.
- 93- Rago T, Santini F, Scutari M: Elastografia: new development in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2917-2922.
- 94- McDougall I. R., & Cavalieri, R. R. In vivo radionuclide tests and imaging. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 355-75. 2000.
- 95- Hassanain M, Wexler M. Conservative management of welldifferentiated thyroid cancer. *Canadian Journal of Surgery*. 2010;53(2):109-18.
- 96- European Association of Nuclear Medicine. EANM procedure guidelines for therapy with. *Eur J Nucl Med*, 30.2003.
- 97- Lee S. L. Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2010;8(11), 1277-1287.
- 98- Schindler A. M., van Melle, G., Evequoz, B., & Scazziga, B. Prognostic factors in papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer*, 1991;68(2), 324-330.
- 99- Shaha A. R., Shah, J. P., & Loree, T. R. (1996). Risk group stratification and prognostic factors in papillary carcinoma of thyroid. *Annals of surgical oncology*, 3(6), 534-538.
- 100- Lang B. H. H., Lo, C. Y., Chan, W. F., Lam, A. K. Y., & Wan, K. Y. Classical and follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a comparative study on clinicopathologic features and long-term outcome. *World journal of surgery*, 2006;30(5), 752-758.
- 101- Silver C. E., Owen, R. P., Rodrigo, J. P., Rinaldo, A., Devaney, K. O., & Ferlito, A. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head & neck*, 2011;33(7), 1052-1059.
- 102- Ito, Y., Hirokawa, M., Uruno, T., Kihara, M., Higashiyama, T., Takamura, Y., Miyauchi, A. Biological behavior and prognosis of encapsulated papillary carcinoma of the thyroid: experience of a Japanese hospital for thyroid care. *World journal of surgery*, 2008;32(8), 1789-1794.
- 103- Falvo, L., Catania, A., D'andrea, V., Marzullo, A., Giustiniani, M. C., & De Antoni, E. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Annals of surgery*, 2005;241(4), 640.
- 104- Lombardi C. P., Bellantone, R., De Crea, C., Paladino, N. C., Fadda, G., Salvatori, M., & Raffaelli, M. Papillary thyroid microcarcinoma: extrathyroidal extension, lymph node metastases, and risk factors for recurrence in a high prevalence of goiter area. *World journal of surgery*, 2010;34(6), 1214-1221.

- 105- Mazzaferri E. L., & Kloos, R. T. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001;86(4), 1447-1463.
- 106- Schmid K. W. Lymph node and distant metastases of thyroid gland cancer. Metastases in the thyroid glands. *Der Pathologe*, 2015;36, 171-175.
- 107- Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery*. 2008;144(6):980-7; discuss. 7-8
- 108- Akslen LA. Prognostic importance of histologic grading in papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 1993;72(9):2680-5
- 109- Özdamar ŞO. Rosai ve Ackerman'ın Cerrahi Patolojisi, Tiroid Glandi. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri; 2015.
- 110- Schlumberger M.; Parmentier C.; De Vathaire F.; Tubiana M. Iodine 131 and external radiation in the treatment of local and metastatic thyroid cancer. In: Falk SA, editor. *Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, And Radiotherapy*. New York, Usa.: Raven Press; 1990;p. 537-52
- 111- Chindris AM, Diehl NN, Crook JE, Fatourehchi V, Smallridge RC Undetectable sensitive serum thyroglobulin (<0.1 ng/mL) in 163 patients with follicular cell-derived thyroid cancer: results of rhTSH stimulation and neck ultrasonography and long-term biochemical and clinical follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2714– 2
- 112- Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A, Deandreis D, Chami L, Travagli JP, Hartl D, Lombroso J, Chougnat C, Lacroix L, Baudin E, Schlumberger M, Leboulleux S Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18:R29–R40.
- 113- Chung J. K., Park, Y. J., Kim, T. Y., So, Y., Kim, S. K., Park, D. J., Cho, B. Y. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clinical endocrinology*, 2002;57(2), 215-221.
- 114- Tezelman S. Medüller tiroit karsinomu. İşgör A. Tiroid hastalıkları ve cerrahisinde. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000: p.425-32.
- 115- Tezelman S. Anaplastik tiroit karsinomu. İşgör A. Tiroid hastalıkları ve cerrahisinde. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000: p.433-8.

- 116- Boger MS, Perrier ND. Advantages and disadvantages of surgical therapy and optimal extent of thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism. *Surg Clin N Am* 2004; 84: 849-874.
- 117- Jossart GH, Clark OH. Thyroid and parathyroid procedures. In: *ACS Surgery Principles and Practice*. 1st Ed: Wilmore DW, NY, WebMD Corp. 2002; 621-628.
- 118- Altaca G, Onat D. Tiroidektomi ve Komplikasyonları. *Temel Cerrahi*. 4. Baskı Editör: Sayek İ. Ankara: Güneş Kitabevi. Bölüm 174 sf:1924-34. 2013.
- 119- Thompson NW. Thyroid Gland. in: Greenfield LJ, ed. *Surgery, scientific principles and practise*, 2nd ed. New York: Lippincott -Raven Publishers. Chap: 56, pp: 1283-308,1997.
- 120- Barczynski M, Konturek A, Cichon S. Randomized clinical trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy. *Br J surg*. 2009;96:240-246.
- 121- Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol* 2001;14:338–42.
- 122- Fischer S, Asa SL. Application of immunohistochemistry to thyroid neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(3):359-72. doi: 10.1043/1543-2165(2008)132[359:AOITTN]2.0.CO;2
- 123- Wu G, Wang J, Zhou Z, Li T, Tang F. Combined staining for immunohistochemical markers in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma: improvement in the sensitivity or specificity? *J Int Med Res*. 2013;41(4):975-83. doi: 10.1177/0300060513490617.
- 124- Prasad ML, Huang Y, Pellegata NS, de la Chapelle A, Kloos RT. Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma (PTC)-like nuclear alterations expresses molecular markers of PTC. *Histopathology* 2004;45:39-46.
- 125- Fernandez PL, Merino MJ, Gomez M, et al. Galectin-3 and laminin expression in neoplastic and non-neoplastic thyroid tissue. *J Pathol*. 1997;181:80– 86.
- 126- Kawachi K, Matsushita Y, Yonezawa S, et al. Galectin-3 expression in various thyroid neoplasms and its possible role in metastasis formation. *Hum Pathol*. 2000;31:428–433.
- 127- Bartolazzi, A.; Gasbarri, A.; Papotti, M.; Bussolati, G.; Lucante, T.; Khan, A.; Inohara, H.; Marandino, F.; Orlandi, F.; Nardi, F.; et al. Application of immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet*. 2001; 357, 1644–1650.
- 128- Xu, X.C.; el-Naggar, A.K.; Lotan, R. Differential expression of Galectin-1 and Galectin-3 in thyroid tumors. Potential diagnostic implications. *Am. J. Pathol*. 1995;147, 815–822.

- 129- Lotan R, Ito H, Yasui W, Yokozaki H, Lotan D, Tahara E. Expression of 31-kDa lactoside-binding lectin in normal human gastric mucosa and in primary and metastatic gastric carcinomas. *Int J Cancer*. 1994;56:474–480.
- 130- Choufani G, Nagy N, Saussez S, Marchant H, Bisschop P, Burchert M, et al. The levels of expression of galectin-1, galectin-3, and the Thomsen-Friedenreich antigen and their binding sites decrease as clinical aggressiveness increases in head and neck cancers. *Cancer*. 1999;86:2353–2563.
- 131- Schwarz G, Jr, Remmelink M, Decastecker C, Gielen I, Budel V, Burchert M, et al. Galectin fingerprinting in tumor diagnosis. Differential expression of galectin-3 and galectin-3 binding sites, but not galectin-1, in benign vs. malignant uterine smooth muscle tumors. *Am J Clin Pathol*. 1999;111:623–631.
- 132- Murphy KM, Chen F, Clark DP. Identification of immunohistochemical biomarkers for papillary thyroid carcinoma using gene expression profiling. *Hum Pathol* 2008;39:420-6.
- 133- Papale F, Cafiero G, Grimaldi A, Marino G, Rosso F, Mian C, Barollo S, Pennelli G, Sorrenti S, De Antoni E, Barbarisi A. Galectin-3 expression in thyroid fine needle cytology (t-FNAC) uncertain cases: Validation of molecular markers and technology innovation. *J Cell Physiol* 2013; 228: 968-74.
- 134- Sheibani K, Esteban JM, Bailey A, Battifora H, Weiss LM. Immunopathologic and molecular studies as an aid to the diagnosis of malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 1992; 23: 107-16.
- 135- Cui W, Sang W, Zheng S, Ma Y, Liu X, Zhang W. Usefulness of cytokeratin-19, galectin-3, and Hector Battifora mesothelial-1 in the diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Clin Lab* 2012; 58: 673-80.
- 136- Rossi ED, Straccia P, Palumbo M, Stigliano E, Revelli L, Lombardi CP, Santeusano G, Pontecorvi A, Fadda G. Diagnostic and prognostic role of HBME-1, galectin-3, and β -catenin in poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2013; 21: 237-41.
- 137- Rossi ED, Raffaelli M, Mule A, Miraglia A, Lombardi CP, Vecchio FM, Fadda G: Simultaneous immunohistochemical expression of HBME-1 and galectin-3 differentiates papillary carcinomas from hyperfunctioning lesions of the thyroid. *Histopathology* 2006;48:795– 800.
- 138- Nga ME, Lim GS, Soh CH, Kumarasinghe MP. HBME-1 and CK19 are highly discriminatory in the cytological diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol*. 2008;36:550–556. doi: 10.1002/dc.20841.
- 139- Schroder, S., Wodzynski, A. & Padberg, B. Cytokeratin expression of benign and malignant epithelial thyroid gland tumors. An immunohistologic study of 154 neoplasms using 8 different monoclonal cytokeratin antibodies. *Der Pathologe* 1996;17, 425–432.

- 140- Raphael S. J., McKeown-Eyssen, G. & Asa, S. L. High-molecular-weight cytokeratin 19 in the diagnosis of thyroid tumours. *Mod. Pathol.* 1994;7, 295–300.
- 141- Baloch ZW, Abraham S, Roberts S, LiVolsi VA. Differential expression of cytokeratins in follicular variant of papillary carcinoma: an immunohistochemical study and its diagnostic utility. *Hum Pathol.* 1999;30:1166–1171. doi: 10.1016/S0046-8177(99)90033-3.
- 142- Sahoo S, Hoda SA, Rosai J, DeLellis RA. Cytokeratin 19 immunoreactivity in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2001;116(5):696–702. doi: 10.1309/6D9D-7JCM-X4T5-NNJY.
- 143- Lin J.D., Chao T. C., Huang B. Y.ve ark., Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid*, 2005; 15(7): 708-17.
- 144- Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764–1771.
- 145- Jo V.Y., Stelow, E. B., Dustin, S. M. ve ark., Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*, 2010; 134(3): 450-6.
- 146- Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, Puxeddu E, Torlontano M, Tumino S, Attard M, Lamartina L, Nicolucci A, Filetti S. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA* 2015;313:926–935.
- 147- Bonzanini M., Amadori, P., Morelli, L.ve ark., Subclassification of the "grey zone" of thyroid cytology; a retrospective descriptive study with clinical, cytological, and histological correlation. *J Thyroid Res*, 2011. 2011; 251-680.
- 148- Teixeira G.V., Chikota, H. Teixeira, T. ve ark., Incidence of malignancy in thyroid nodules determined to be follicular lesions of undetermined significance on fine-needle aspiration. *World J Surg*, 2012; 36(1): 69-74.
- 149- Kholova I, Ludvikova M. Thyroid atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance: An indispensable Bethesda 2010 diagnostic category or waste garbage? *Acta Cytol* 2014;58:319–329
- 150- Straccia P., Rossi E. D., Bizzarro T.ve ark., A meta-analytic review of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Has the rate of malignancy in indeterminate lesions been underestimated? *Cancer Cytopathol*, 2015; 123(12): 713-22.
- 151- Shrestha R.T. ve Hennessey J.V., Cytologic subclassification of atypia of undetermined significance may predict thyroid nodules more likely to be malignant at surgery. *Diagn Cytopathol*, 2016; 44(6): 492-8.

- 152- Seo J.W., Jang A.L., Suh S. H. ve ark., Atypia of undetermined significance on thyroid fine needle aspiration - risk factors for malignancy. Clin Otolaryngol 2017 Apr;42(2):234-238.
- 153- Na DG, Kim J, Sung JY, Baek JH, Jung KC, Lee H, Yoo H: Core-needle biopsy is more useful than repeat fine-needle aspiration in thyroid nodules read as nondiagnostic or atypia of undetermined significance by the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid 2012;22:468–474.
- 154- Yeon J.S., Baek, J. H., Lim, H. K. ve ark., Thyroid nodules with initially nondiagnostic cytologic results: the role of core-needle biopsy. Radiology, 2013; 268(1): 274-80.
- 155- Hakala T, Kholová I, Sand J, Saaristo R, Kellokumpu-Kehtinen P: A core-needle biopsy provides more malignancy-specific results than fine-needle aspiration biopsy in thyroid nodules suspicious for malignancy. J Clin Pathol 2013;66:1046–1050.
- 156- Bhajee F, Nikiforov YE: Molecular analysis of thyroid tumors. Endocr Pathol 2011;22:126–133.
- 157- Adeniran AJ, Hui P, Chhieng DC, Prasad ML, Schofield K, Theoharis C: BRAF mutation testing of thyroid fine-needle aspiration specimens enhances the predictability of malignancy in thyroid follicular lesions of undetermined significance. Acta Cytol 2011;55:570– 575.
- 158- Colanta A, Lin O, Tafe L, Ghossein R, Nafa K, Mitchell T, Ladanyi M, Arcila M: BRAF mutation analysis of fine-needle aspiration biopsies of papillary thyroid carcinoma: impact on diagnosis and prognosis. Acta Cytol 2011;55: 563–569.
- 159- Di Benedetto G, Fabozzi A, Rinaldo C, Rinaldi CR: BRAF test and cytological diagnosis with a single fine needle cytology sample. Acta Cytol 2013;57:337–340
- 160- Chung SY, Lee JS, Lee H, Patk SH, Kim SJ, Ryu HS: Cytomorphological factors and BRAF mutation predicting risk of lymph node metastasis in preoperative liquid-based fine needle aspirations of papillary thyroid carcinoma. Acta Cytol 2013;57:252–258.
- 161- Xing M, Haugen BR, Schlumberger M: Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. Lancet 2013;381: 1058–1069.
- 162- Ferraz C, Eszlinger M, Paschke R: Current state and future perspective of molecular diagnosis of fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:2016–2026.
- 163- Li H, Robinson KA, Anton B, Saldanha IJ, Ladenson PW: Cost-effectiveness of a novel molecular test for cytologically indeterminate thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:E1719–E1726.

- 164- Ward LS, Kloos RT: Molecular markers in the diagnosis of thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57:89–97.
- 165- Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, Friedman L, Kloos RT, LiVolsi VA, Mandel SJ, Raab SS, Rosai J, Steward DL, Walsh PS, Wilde JJ, Zeiger MA, Lanman RB, Haugen BR: Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med.* 2012; 367:705–715.
- 166- Nikoiforova MN, Tseng GC, Steward D, Diorio D, Nikoiforov YE: MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1600–1608.
- 167- Charalampos Seretis, Stavros Gourgiotis, George Gemenetis, Fotios Seretis, Emmanuel Lagoudianakis, George Dimitrakopoulos, The significance of neutrophil/lymphocyte ratio as a possible marker of underlying papillary microcarcinomas in thyroidal goiters: a pilot study, *The American Journal of Surgery*, Volume 205, Issue 6, June 2013; Pages 691-696, ISSN 0002-9610.
- 168- Liu CL, Lee JJ, Liu TP, Chang YC, Hsu YC, Cheng SP. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with tumor size in patients with differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol.* 2013 Apr;107(5):493-7.
- 169- Kim SM, Kim EH, Kim BH, Kim JH, Park SB, Nam YJ, Ahn KH, Oh MY, Kim WJ, Jeon YK, Kim SS, Kim YK, Kim IJ. Association of the Preoperative Neutrophil-to-ymphocyte Count Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Count Ratio with Clinicopathological characteristics in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2015 Dec;30(4):494-501.
- 170- Lang BH, Ng CP, Au KB, Wong KP, Wong KK, Wan KY. Does preoperative neutrophil lymphocyte ratio predict risk of recurrence and occult central nodal metastasis in papillary thyroid carcinoma? *World J Surg.* 2014 Oct;38(10):2605-12.
- 171- Inohara H, Honjo Y, Yoshii T, Akahani S, Yoshida J et al. Expression of galectin-3 in fine-needle aspirates as a diagnostic marker differentiating benign from malignant thyroid neoplasms. *Cancer.* 1999 Jun; 1;85(11):2475-84.
- 172- Saggiorato E, Cappia S, Giuli P, Mussa A, Pancani G, Caraci P, et al. Galectin-3 as a presurgical immunocyodiagnostic marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5152–5158.
- 173- Teng Xd, Wang LJ, Yao HT, Li J, Ding W, Yan LP, Expression Of Cytokeratin19, Galectin-3 And Hbme1 In Thyroid Lesions And Their Differential Diagnoses, *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi,* 2004;33(3): 212-6.

- 174- Papotti M, Rodriguez J, Pompa R, Bartolazzi A, Rosai J. Galectin-3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential. *Mod Pathol*. 2005;18:541–546
- 175- Saleh HA, Jin B, Barnwell J, Alzohaili O. Utility of immunohistochemical markers in differentiating benign from malignant follicular derived thyroid nodules. *Diagn Pathol*. 2010;5:9–11
- 176- Jakubiak-Wielganowicz M, Kubiak R, Sygut J, Pomorski L, Kordek R. Usefulness of galectin-3 immunohistochemistry in differential diagnosis between thyroid follicular carcinoma and follicular adenoma. *Pol J Pathol*. 2003;54(2):111-5.
- 177- Isic T, Savin S, Cvejic D, Marecko I, Tatlic S, Havelka M, et al. Serum Cyfra 21.1 and galectin-3 protein levels in relation to immunohistochemical cytokeratin 19 and galectin-3 expression in patients with thyroid tumors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136:1805–1812.
- 178- Herrmann ME, LiVolsi VA, Pasha TL, Roberts SA, Wojcik EM, Baloch ZW. Immunohistochemical expression of galectin-3 in benign and malignant thyroid lesions. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126:710–713.