

Toksik Nodüler ve Multinodüler Guatrlı Hastalarda Tiroid Kanseri Sıklığı

Thyroid Cancer Incidence in Patients with Toxic Nodular and Multinodular Goiter

Didem Özdemir¹, Nagihan Beştepe², Fatma Dilek Dellal², Berrak Gümüşkaya Öcal³, İbrahim Kılıç⁴,
Reyhan Ersoy¹, Bekir Çakır¹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

²Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

³Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD

⁴Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Öz

Amaç: Toksik nodüler (TNG) ve toksik multinodüler guatr (TMNG), bir veya birden fazla otonom fonksiyone tiroid nodülünün varlığı ile karakterize hipertiroideye yol açan hastalıklardır. Hipertiroidinin tiroid kanserine karşı koruyucu olduğu inancına karşın son yıllarda bu hastalarda da tiroid kanser riskinin azımsanmayacak kadar olduğu ve nodüllerin diğer hastalarda olduğu gibi değerlendirilmesi gerektiği yönünde yayınlar çoğalmaktadır. Bu çalışmanın amacı TNG/TMNG nedeniyle cerrahi uygulanan hastalarda tiroid kanser sıklığını belirlemek ve kanser ile ilişkili olabilecek preoperatif özellikleri değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: Çalışmaya Ocak 2017 ile Aralık 2014 arasında TNG veya TMNG nedeniyle tiroidektomi yapılan hastalar alınmıştır. Retrospektif olarak taranan hastaların klinik özellikleri, laboratuvar ve ultrasonografi (US) sonuçları, sitolojik ve histopatolojik bulguları kayıt edilmiştir. Histopatolojik sonucu benign ve malign saptanan hastaların klinik özellikleri, nodüllerin preoperatif US özellikleri ve sitolojik sonuçları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 482 hastanın 335'i (%69,50) kadın, 147'si (%30,50) erkekti ve ortanca yaş 56 (18-79) idi. 74 (%15,35) hastada TNG, 408 (%84,65) hastada TMNG vardı. Histopatolojik olarak 380 (%78,84) hastada benign, 102 (%21,16) hastada malign patoloji saptandı. Benign ve malign hastalarda yaş, cinsiyet dağılımı, antitiroid kullanımı, antikor pozitifliği, nodül sayısı açısından fark yoktu. Malign hastalarda ultrasonografik olarak parankimde tiroidit varlığı anlamlı şekilde yüksekti (%75,26 ve %87,24; p<0,001). Malign hastalarda sitoloji sonuçları nedeniyle tiroidektomi uygulanan hasta oranı benign hastalara oranla yüksekti. Benign hastalarda ise dev nodül nedeniyle tiroidektomi yapılan hasta oranı malign hastalara oranla yüksekti. Preoperatif US verileri incelenen 1263 tiroid nodülünün 1222'si (%96,75) histopatolojik olarak benign, 41'i (%3,25) malign idi. Malign nodüllerde hipoekojenite oranı benign nodüllere göre anlamlı şekilde yüksekti. Benign ve malign nodüller arasında diğer US özellikleri açısından fark saptanmadı. Sintigrafik değerlendirmesi olan nodüllerden benign olanların 406'sı (%71,99), malign olanların 19'u (%67,86) sintigrafik olarak aktifti (p=0,853).

Sonuç: Bu çalışmada TNG/TMNG nedeniyle cerrahi uygun görülen hastalarda tiroid kanser sıklığı ihmal edilemeyecek oranda saptanmıştır. Bu hastalarda malign ve benign nodüllerin US özellikleri benzer bulunmuştur. TNG/TMNG'lı hastalardaki nodüllerde, nodül aktif dahi olsa, ince iğne aspirasyon biyopsi endikasyonunun diğer hastalarda olduğu gibi konulması, cerrahi planlandığında özellikle TMNG varlığında total veya totale yakın tiroidektomi tercih edilmesi önerilir.

Anahtar kelimeler: Toksik nodüler guatr, toksik multinodüler guatr, tiroid kanseri

Abstract

Objectives: Toxic nodular goiter (TNG) and toxic multinodular goiter (TMNG) are characterized by the presence of one or more autonomously functioning thyroid nodules that causes hyperthyroidism. In contrary to the previous thought that hyperthyroidism is protective against thyroid cancer, there is increasing evidence that the risk of thyroid cancer should not be underestimated in these patients and nodules should be assessed as being in other patients. We aimed to determine the prevalence of thyroid cancer in TNG/TMNG patients that underwent thyroidectomy and evaluate preoperative features that might be associated with cancer.

Materials and Methods: Patients diagnosed with TNG or TMNG and operated between January 2017 and December 2014 were included. The patients were scanned retrospectively and clinical features, laboratory findings, ultrasonography (US) reports, cytological and histopathological results were recorded. Clinical features of patients with benign and malignant histopathology, and preoperative US features and cytological results of benign and malignant nodules were compared.

Results: There were 482 patients of which 335 (69.50%) were female and 147 (30.50%) were male and the median age was 56 (18-79). Preoperative diagnosis was TNG in 74 (15.35%) and TMNG in 408 (84.65%) patients. Histopathologically, 380 (78.84%) had benign and 102 (21.16%) had malignant disease. There was no significant difference in age, sex distribution, antithyroid usage, antibody positivity and median nodule number in benign and malignant patients. Ultrasonographically presence of thyroiditis in parenchyma was higher in malignant compared to benign patients (87.24% vs 75.26%, $p < 0.001$). Ratio of patients operated for cytological diagnosis was higher in malignant, while patients operated for giant nodule was higher in benign patients. Among 1263 nodules with preoperative US data, 1222 (96.75%) were benign, 41 (3.25%) were malignant histopathologically. Rate of hypoechogenity was significantly higher in malignant than benign nodules. Other US features were similar in two groups. Among nodules with preoperative scintigraphy results, 406 (71.99%) of benign and 19 (67.86%) of malignant nodules were hot ($p = 0.853$).

Conclusion: In this study, the incidence of thyroid cancer in TNG/TMNG patients who underwent surgery was too high to be ignored. Preoperative US features of benign and malignant nodules were similar in these patients. We recommend that nodules in patients with TNG/TMNG should be evaluated by fine needle aspiration biopsy according to the same indications as for other nodules and when surgery is planned; total or near total thyroidectomy can be preferred particularly in the presence of TMNG.

Key words: Toxic nodular guatr, toxic multinodular goiter, thyroid cancer

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Didem Özdemir

AYBÜ Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, 06800, Bilkent / Ankara

e-posta: sendidem2002@yahoo.com

Geliş Tarihi: 01.08.2018

Kabul Tarihi: 29.11.2018

Tiroid kanseri en sık görülen endokrin tümördür ve tüm dünyada sıklığı gittikçe artmaktadır. Tiroid kanserlerinin ilk bulgusu çoğunlukla fizik muayene veya görüntüleme yöntemleriyle saptanan tiroid nodülleridir. Yaşam boyu tiroid kanser riski yaklaşık %1,1 olsa da 5 yıllık yaşam süresi %98'e yakındır.¹ Tiroid kanser sıklığındaki bu artışın gerçek bir artış olması yanında görüntüleme yöntemlerinin kullanımında artış ve histopatolojik değerlendirmedeki değişikliklere de bağlı olduğu düşünülmektedir.² Hem tiroid nodüllerinde hem de kanserlerinde görülen bu artış aile hekimlerinin de nodülü olan hastalara yaklaşım konusunda daha fazla bilgi sahibi olmalarını gerektirmektedir. Tiroid nodüllerinde benign ve malign ayrımının yapılmasında altın standart yöntem ince iğne aspirasyon biyopsisidir (İİAB).

Toksik nodüler (TNG) ve toksik multinodüler guatr (TMNG), Graves hastalığından sonra hipertiroidinin en sık nedenleridir. Yaşla birlikte sıklıkları artar ve özellikle iyot eksikliği bölgelerinde Graves hastalığından daha sık görülebilirler.³ TNG/TMNG'de altta yatan patoloji tirotropin (TSH) etkisinden bağımsız olarak tiroid folikül hücrelerinin fokal ve/veya difüz hiperplazisi ve fonksiyonel kapasitesinin artmasıdır. Subklinik veya klinik tirotoksikoz ile birlikte fizik muayene veya ultrasonografide (US) nodül varlığı TNG/TMNG akla getirmelidir. Diğer tirotoksikoz nedenlerinden ayrımı için tiroid antikörlerin yokluğu ve tiroid sintigrafide nodül veya nodüllere uyan alanlarda artmış radyoaktivite tutulumu yardımcı olur. TMNG'lı hastalarda aktif nodüller yanında sintigrafi ile fonksiyone olmayan yani soğuk nodüller

de saptanabilir. TNG/TMNG'li hastalarda radyoaktif iyot (RAI) tedavi ve tiroidektomi kesin tedavi yöntemleridir, fakat bu kalıcı tedaviler uygulanmadan önce özellikle cerrahi yapılacaksa ötiroidi sağlanıncaya kadar antiroid tedavi önerilir.⁴ Genç, asemptomatik, hafif hipertiroidisi olan vakalar antitiroid tedavi almadan RAI tedavisi alabilirler. Nadiren bu tedavi yöntemleri uygulanamayan hastalarda düşük doz antitiroid, tercihen metimazol uzun süreli kullanılabilir. Kesin tedavi yöntemi olarak RAI ile tiroidektomi arasında tercih yapılırken hastanın demografik ve klinik özellikleri, tercihi ve sağlık merkezinin imkanları göz önünde bulundurulur. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından hazırlanan Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzunda da belirtildiği gibi genç ve orta yaşlı hastalarda, bası semptomları olanlarda, multiple nodülleri olanlarda, evre II-III guatr veya intratorasik uzanım gösteren tiroid bezi olanlarda, kanser kuşkusu ekarte edilemiyorsa ve tirotoksik durumun çabuk düzeltilmesi gerekiyorsa cerrahi tedavi seçilmesi daha uygundur.⁵ Yaşlı, cerrahi tedavi için riskli olan, ciddi komorbiditesi olan, boyun bölgesine daha önce cerrahi geçirmiş, küçük guatrli, RAI tedavisinin yeterli olacağı, cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalarda ve deneyimli bir cerraha ulaşımın mümkün olmadığı durumlarda nodüllerin benign olduğu İİAB ile doğrulandıktan sonra RAI verilebilir.

TNG/TMNG'da tiroid kanser riskinin oldukça düşük olduğunu bildiren eski çalışmalara karşın son yıllarda yapılan çalışmalar bu riskin düşünüldüğü kadar düşük olmadığını göstermiştir.^{6,7} Literatürde TNG'da %2,5-15, TMNG'da ise %1,6-16,0 arasında değişen oranlarda tiroid kanseri bildirilmiştir.⁸⁻¹² Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ilk basamak yöntem, kolay, erişilebilir, ucuz ve güvenilir olması nedeniyle US'dir. Bazı klinik özellikler ve US bulgularının malignite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Genç yaş, erkek cinsiyet, ailede tiroid kanser öyküsü, baş boyuna radyoterapi hikayesi artmış kanser riski ile ilişkili bulunmuştur.^{13,14} Ultrasonografik olarak hiçbir özelliğin tek başına maligniteyi benign nodüllerden ayırabilmesi mümkün değilse de hipoekoik görünüm, solid yapı, mikrokalsifikasyon varlığı, kenar düzensizliği, artmış vaskülarite ve elastosonografide artmış strain indeksi malignite için şüpheli bulgulardır.^{15,16} Bu çalışmada TNG/TMNG nedeniyle tiroidektomi yapılan hastalarda tiroid kanser sıklığının ve kanser ile ilişkili olabilecek klinik ve ultrasonografik özelliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmada Ocak 2007 ile Aralık 2014 arasında TNG veya TMNG olup tiroidektomi yapılan hastalar retrospektif olarak tarandı. 18 yaş altı, ailede tiroid kanseri varlığı, baş boyuna radyoterapi öyküsü olanlar ve daha önce RAI tedavisi alanlar çalışma dışı bırakıldı. Operasyon öncesi US sonucuna ulaşamayan veya histopatolojik sonucu olmayan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, US ve sintigrafi raporları, kullandıkları antitiroid tedavi ve süresi, İİAB sonuçları ve histopatolojik bulguları kayıt edildi.

TNG/TMNG tanısı, subklinik veya klinik hipertiroidi varlığında US'de nodül ve sintigrafide nodül veya nodüllere uyan alanlarda aktivite tutulumunda artış ile birlikte bezin diğer kısımlarında supresyon saptanması ile kondu. Hastalara beta bloker ve/veya antitiroid tedavi verilerek ötiroidi sağlandıktan sonra endikasyon konulan nodüllere İİAB yapıldı. Endokrinoloji, genel cerrahi, nükleer tıp bölümlerince oluşturulan konseyde cerrahi ve RAI tedavileri tartışıldı ve hastanın klinik özelliklerine ve tercihine göre karar verildi. Sitolojik olarak indetermine veya malign nodül, şüpheli

US bulguları ve bazı semptomlarına neden olan dev nodül varlığında cerrahi tercih edildi. Genç hasta, US ile takip edilmesi uygun olmayan multiple nodül varlığı, çok büyük guatr, substernal/retrosternal uzanım gösteren tiroid bezi, gebelik veya gebelik istemi, eşlik eden paratiroid adenomu ve hasta tercihi, kesin tedavi için RAI yerine cerrahi seçilmesinde rol oynadı. Bunlara göre cerrahi endikasyonlar, sitoloji sonuçları, dev nodül, hipertiroidi, şüpheli US bulguları ve diğer olarak ayrıldı.

Preoperatif US, Esaote color doppler US (MAG Technology Co. LTD. Model:796FDII Yung-ho City, Taipei,Taiwan) ve yüzeysel prob (Model LA523 13-4 5.5-12.5 Mhz) ile yapılmıştı. Tiroid parankim özellikleri (normal, hafif-orta tiroidit, ciddi tiroidit), nodül sayısı, İİAB yapılan nodüllerin boyutları, yapısı, ekojenitesi, periferik halo varlığı, mikrokalsifikasyon ve makrokalsifikasyon varlığı, ön arka çap/transvers çap oranı ve kenar düzeni kayıt edildi. Tiroid sintigrafisi Tc-99m perteknetat ile pinhole kolimatör ve gama kamera kullanılarak yapılmıştı. İşlem sırasında 185 MBq Tc-99m perteknetat intravenöz verildikten 20 dakika sonra ön ve sağ/sol ön oblik grafiler görüntülemeler alınmıştı. Nodüllerin US'deki yerleşimleri ile sintigrafik bulgular eşleştirilerek aktif, normoaktif ve hipoaktif olarak belirlendi.

1 cm ve üzerindeki nodüller ve 1 cm altında olup şüpheli US bulguları olan nodüller (hipoekoik, solid, mikrokalsifikasyon, kenar düzensizliği, halo olmaması) ötiroidi sağlandıktan sonra US eşliğinde İİAB ile değerlendirilmişti. Sitolojik olarak sonuçlar Bethesda sınıflamasına göre yetersiz, benign, önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon (ÖBA/ÖBFL), foliküler neoplazi/foliküler neoplazi şüphesi (FN/FNŞ), malignite şüphesi ve malign olarak ayrıldı.¹⁷ Bir nodülden en az 2 kere yapılan İİAB sonucunda tanı elde edilemediğine yetersiz kabul edildi. ÖBA/ÖBFL ve FN/FNŞ olarak sonuçlanan sitolojiler indetermine olarak değerlendirildi.

Postoperatif histopatolojik incelemede lenfositik tiroidit varlığı belirlendi. Histopatolojik olarak sonuçlar benign (nodüler hiperplazi, koloidal guatr, foliküler adenom, Hurthle hücreli adenom) ve malign olarak ayrıldı. Benign nedenlerle tiroidektomi yapılan ve patolojik incelemede beklenmedik şekilde tiroid kanseri saptanan hastalar insidental tiroid kanseri olarak adlandırıldı.

İstatistik analiz

İstatistiksel analiz için SPSS Statistics for Windows, Version 21.0 (Armonk, NY, USA: IBM Corp, 2012) kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk test ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistik için normal dağılmayan sürekli değişkenlerde ortanca (minimum-maksimum) kullanıldı ve gruplar arasında bu değişkenlerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U test kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi ve karşılaştırma için Ki-kare testi kullanıldı. p değerinin <0.05 olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 335 (%69,50) kadın, 147 (%30,50) erkek olmak üzere toplam 482 hasta alındı ve ortanca yaş 56 (18-79) idi (Tablo 1). Histopatolojik olarak 102 (%21,16) hastada malignite saptandı. 74 (%15,35) hastada TNG, 408 (%84,65) hastada TMNG vardı. TNG ve TMNG'li hastalar karşılaştırıldığında ortanca yaşın TNG'li hastalarda anlamlı şekilde düşük olduğu (p<0,001) ve cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasında fark olduğu görüldü (p=0,010) (Tablo 1).

Tablo 1. Tüm hastalarda ve TNG ve TMNG'lı hastalarda klinik, laboratuvar ve histopatolojik özellikler

	Toplam n=482	TNG n=74	TMNG n=408	P
Yaş	56 (18-79)	49 (18-74)	57 (23-79)	<0,001
Cinsiyet				
Kadın	335 (%69,50)	42 (%56,76)	293 (%71,81)	0,010
Erkek	147 (%30,50)	32 (%43,24)	115 (%28,19)	
İlaç kullanımı				
Yok/Betabloker	102 (%21,16)	19 (%25,68)	83 (%20,34)	0,586
Propiltiourasil	284 (%58,92)	41 (%55,41)	243 (%59,56)	
Metimazol	96 (%19,92)	14 (%18,91)	82 (%20,10)	
Antitiroid kullanma süresi (n=226)	6 (1-312)	6 (1-72)	6 (1-312)	0,447
AntiTPO pozitifliği (n=434)	40 (%9,22)	3/65 (%4,62)	37/369 (%10,03)	0,164
AntiTg pozitifliği (n=433)	50 (%11,55)	4/67 (%5,97)	46/366 (%12,57)	0,120
Tiroid hacmi (mL)	59,33±40,41	46,50±31,46	61,67±41,43	0,003
Parankim görünümü				
Normal	107 (%22,20)	25 (%33,78)	82 (%20,10)	0,009
Hafif-orta tiroidit	343 (%71,16)	48 (%64,86)	295 (%72,30)	
Ciddi tiroidit	32 (%6,64)	1 (%1,34)	31 (%7,60)	
Cerrahi endikasyonları				
Sitoloji	96 (%19,92)	11 (%14,86)	85 (%20,83)	0,089
Dev nodül	185 (%38,38)	22 (%29,72)	163 (%39,95)	
Hipertiroidi	173 (%35,89)	37 (%50,00)	136 (%33,33)	
Şüpheli US	11 (%2,28)	1 (%1,35)	10 (%2,45)	
Diğer	17 (%3,53)	3 (%4,05)	14 (%3,44)	
Tiroidektomi tipi				
Total/Totale yakın	450 (%93,36)	47 (%63,51)	403 (%98,77)	<0,001
Subtotal/ Hemitiroidektomi	32 (%6,64)	27 (%36,49)	5 (%1,23)	
Sintigrafide soğuk nodül varlığı (n=278)	78 (%28,06)	0/57 (%0,00)	78/221 (%35,29)	-
Lenfositik tiroidit				
Yok	415 (%86,10)	67 (%90,54)	348 (%85,29)	0,230
Var	67 (%13,90)	7 (%9,46)	60 (%14,71)	
Histopatoloji				
Benign	380 (%78,84)	61 (%82,43)	319 (%78,19)	0,411
Malign	102 (%21,16)	13 (%17,57)	89 (%21,81)	
İnsidental tiroid kanseri	64/102 (%62,74)	8/13 (%61,54)	56/89 (%62,92)	0,923

TNG: Toksik nodüler guatr, TMNG: Toksik multinodüler guatr, AntiTPO: Antitiroid peroksidaz, AntiTg: Antitiroglobulin, US: Ultrasonografi

Antitiroid kullanımı ve süresi, antitiroid peroksidaz (antiTPO) pozitifliği, antitiroglobulin (antiTg) pozitifliği ve cerrahi endikasyonları TNG ve TMNG'li hastalarda benzerken, TNG'li hastalarda ultrasonografik olarak normal parankim varlığının daha yüksek oranda olduğu görüldü. TNG'li hastalarda subtotal tiroidektomi oranı, TMNG'li hastalardan anlamlı şekilde yüksekti. Malignite oranı TNG'li hastalarda %17,57, TMNG'li hastalarda %21,81 idi (p=0,411) ve insidental kanser saptanma oranı her iki grupta benzer bulundu.

Tablo 2. Histopatolojik olarak benign ve malign hastalarda klinik, laboratuvar ve ultrasonografik özelliklerin karşılaştırılması

	Benign n=380 (%78,84)	Malign n=102 (%21,16)	P
Yaş	56 (18-78)	55,5 (23-79)	0,989
Cinsiyet			
Kadın	270 (%71,05)	65 (%63,73)	0,154
Erkek	110 (%28,95)	37 (%36,27)	
İlaç kullanımı			
Yok/Betabloker	80 (%21,05)	22 (%21,57)	0,992
Propiltiourasil	224 (%58,95)	60 (%58,82)	
Metimazol	76 (%20,00)	20 (%19,61)	
Antitiroid kullanma süresi (n=226)	6,5 (1-312)	6 (1-36)	0,159
AntiTPO pozitifliği (n=434)	30/343 (8,75)	10/91 (%10,99)	0,511
AntiTg pozitifliği (n=433)	41/341 (%12,02)	9/92 (%9,78)	0,551
Tiroid hacmi	61,18±41,49	52,45±35,40	0,053
Parankim görünümü			
Normal	94 (%24,74)	13 (%12,76)	<0,001
Hafif-orta tiroidit	270 (%71,05)	73 (%71,57)	
Ciddi tiroidit	16 (%4,21)	16 (%15,67)	
Nodül sayısı	4 (1-22)	5 (1-23)	0,334
Cerrahi endikasyonları			
Sitoloji	53 (%13,95)	43 (%42,16)	<0,001
Dev nodül	166 (%43,68)	19 (%18,63)	
Hipertiroidi	137 (%36,05)	36 (%35,29)	
Şüpheli US	8 (%2,11)	3 (%2,94)	
Diğer	16 (%4,21)	1 (%0,98)	
Sintigrafide soğuk nodül varlığı (n=278)	53/203 (%26,11)	25/75 (%33,33)	0,234
Tiroidektomi tipi			
Total/Totale yakın	353 (%92,89)	97 (%95,10)	0,427
Subtotal/ Hemitiroidektomi	27 (%7,11)	5 (%4,90)	
Lenfositik tiroidit			
Yok	326 (%85,79)	89 (%87,25)	0,704
Var	54 (%14,21)	13 (%12,75)	

AntiTPO: Antitiroid peroksidaz , AntiTg: Antitiroglobulin, US: Ultrasonografi

Hastalar histopatolojik sonuçlara göre benign ve malign olarak ayrıldığında yaş ortalamasının, cinsiyet dağılımının, ilaç kullanım süresinin, antitiroid kullanımının, antikor pozitifliğinin, US'de ortalama nodül sayısının benzer olduğu görüldü (Tablo 2).

Ultrasonografik olarak parankim görünümünü açısından malign ve benign hastalarda anlamlı fark vardı. Malign hastalarda sitoloji sonuçları nedeniyle tiroidektomi uygulanan hasta oranı benign hastalara göre daha yüksekti. Dev nodül nedeniyle tiroidektomi yapılan hasta oranı ise benign hastalarda daha yüksekti.

Çalışmaya alınan 482 hastanın 1263 nodülünün preoperatif US verileri mevcuttu. Bu nodüllerin 1222'si (%96,75) histopatolojik olarak benign iken 41'i (%3,25) malign saptandı. Benign ve malign nodüller arasında ortalama uzun çap, yapı, mikrokalsifikasyon ve makrokalsifikasyon varlığı, periferik halo varlığı ve kenar düzeni açısından fark yoktu (Tablo 3). Malign nodüllerin 6'sı (%15,38) hipoekoik iken, benign nodüllerin 74'ü (%6,20) hipoekoik saptandı (p=0,019). Preoperatif sitoloji sonuçlarının dağılımı benign ve malign nodüllerde anlamlı şekilde farklıydı (p<0,001). Sintigrafik değerlendirme yapılmış olan ve US ile sintigrafi sonuçlarına göre eşleştirilebilmiş 592 nodülden, benign nodüllerin 406'sı (%71,99), malign nodüllerin 19'u (%67,86) sintigrafik olarak aktifti (p=0,853).

Tartışma

Hipertiroidinin tiroid kanserine karşı koruyucu olduğu düşüncesi son yıllarda hem Graves hem de TNG/TMNG'li hastalarda kanser sıklığının göz ardı edilemeyecek sıklıkta olduğunu gösteren çalışmalarla yıkılmaya başlamıştır. TMNG ve nontoksik multinodüler guatrli olan hastaların alındığı bir metaanalizde insidental tiroid kanser sıklığının benzer olduğu gösterilmiştir.⁸Biz çalışmamızda TNG/TMNG nedeniyle farklı endikasyonlarla cerrahi uygulanan hastaların, önemli bir kısmı insidental saptanmakla birlikte, %21,16'sında tiroid malignitesi olduğunu gösterdik. Ayrıca benign ve malign nodüllerde hipoekojenite dışında US özellikleri ve sintigrafik tutulum açısından belirgin fark yoktu.

Çalışmalarda TNG'da tiroid kanser sıklığı %2,5-15, TMNG'da ise %1,6-16 arasında değişmektedir.^{8-12,19} Oranlardaki bu farklılığın nedeni çalışmalardaki hasta seçimi ve metodlardaki farklılıklar yanında coğrafi ve etnik farklılıklar, çalışmanın yapıldığı popülasyonun iyot durumu olabilir. Cjoong ve ark tarafından yapılan çalışmada 25 yıllık bir süre içinde tiroidektomi uygulanan 148 TNG'li hastanın 7'sinde (%4,7) insidental tiroid kanseri rapor edilmiştir.²⁰ Bir başka çalışmada da TMNG'da %21, TNG'da %4,5 tiroid kanseri bildirilmiştir.²¹Fakat, bahsedilen her iki çalışmada da İİAB sonucu indetermine veya malignite ile uyumlu gelen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bizim çalışmamızda her iki grupta da tiroid kanser sıklığı literatürden yüksekti. Bunun nedenlerinden en önemlisi çalışmamızın cerrahi bir seriyi içermesi olabilir. Ayrıca kliniğimizde TNG'li veya TMNG'li hastalardaki nodüllerde İİAB endikasyonları sintigrafik olarak aktif dahi olsalar diğer nodüler guatrli hastalarda olduğu gibi konmaktadır. Bu hastalarda 1 cm üzerindeki tüm nodüller ve ultrasonografik olarak şüpheli olan 1 cm altındaki nodüllere ötiroidi sağlandıktan sonra İİAB yapılmıştır. Bu yaklaşım sitolojik olarak şüpheli veya malign nodüllerin preoperatif olarak daha sıklıkla saptanmasına ve daha fazla cerrahi kararı alınmasına neden olmuş olabilir. Nitekim cerrahi endikasyonların %20'sinden fazlasının sitoloji veya şüpheli US bulguları olması bu durumu desteklemektedir.

Tablo 3. Histopatolojik olarak benign ve malign nodüllerde ultrasonografik, sitolojik ve sintigrafik özelliklerin karşılaştırılması

	Tüm nodüller n=1263	Benign n=1222 (%96,75)	Malign n=41 (%3,25)	P
Uzun çap (mm)	23,10 (4,70-169,00)	23,20 (4,70-169,00)	19,40 (6,80-92,80)	0,053
Yapı				
Solid	1212 (%95,96)	1172 (%95,91)	40 (%97,56)	0,597
Kistik	22 (%1,74)	21 (%1,72)	1 (%2,44)	0,729
Karışık	29 (%2,30)	29 (%2,37)	0 (%0,00)	-
Ekojenite				
İzoekoik	664 (%53,85)	648 (%54,27)	16 (%41,03)	0,102
İzo-hipoekoik	484 (%39,25)	467 (%39,11)	17 (%43,59)	0,573
Hipoekoik	80 (%6,49)	74 (%6,20)	6 (%15,38)	0,019
Hiperekoik	5 (%0,41)	5 (%0,42)	0 (%0,00)	-
Mikrokalsifikasyon				
Var	524 (%41,49)	502 (%41,08)	22 (%53,66)	0,108
Yok	739 (%58,51)	720 (%58,92)	19 (%46,34)	
Makrokalsifikasyon				
Var	388 (%30,72)	370 (%30,28)	18 (%43,90)	0,063
Yok	875 (%69,28)	852 (%69,72)	23 (%56,10)	
Periferik halo				
Var	430 (%34,04)	415 (%33,96)	15 (%36,59)	0,727
Yok	833 (%65,95)	807 (%66,04)	26 (%63,41)	
Kenar düzeni				
Düzenli	577 (%45,68)	561 (%45,91)	16 (%39,02)	0,384
Düzensiz	686 (%54,32)	661 (%54,09)	25 (%60,98)	
Ön arka/transvers çap				
<1	n=1236 973 (%78,72)	n=1196 944 (%78,93)	n=40 29 (%72,50)	0,328
≥ 1	263 (%21,28)	252 (%21,07)	11 (%27,50)	
İİAB				
Yetersiz	303 (%23,99)	293 (%23,97)	10 (%24,39)	<0,001
Benign	879 (%69,60)	870 (%71,19)	9 (%21,95)	
İndetermine	65 (%5,15)	54 (%4,42)	11 (%26,83)	
Malignite şüphesi	7 (%0,55)	3 (%0,26)	4 (%9,76)	
Malign	9 (%0,71)	2 (%0,16)	7 (%17,07)	
Sintigrafi (n=592)				
Aktif	425 (%71,79)	406 (%71,98)	19 (%67,86)	0,853
Normoaktif	24 (%4,05)	23 (%4,08)	1 (%3,57)	
Hipoaktif	143 (%24,16)	135 (%23,94)	8 (%28,57)	

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

Çalışmamızdaki yüksek kanser sıklığının bir diğer nedeni ülkemizin iyot durumu olabilir. Tiroid nodül ve guatr prevalansını arttırdığı bilinen iyot eksikliğinin, foliküler ve anaplastik tiroid kanseri başta olmak üzere tiroid malignitesi için de risk faktörü olduğu düşünülmektedir.²² Önceleri ciddi iyot eksikliği bölgesi olan ülkemiz 1999'dan beri uygulanan iyot profilaksisi ile orta-hafif iyot eksikliği bölgesi olarak kabul

edilmektedir. Ülkemizde yapılan ve 2008'de yayımlanan bir çalışmada da tiroid kanser oranı TNG'lı hastalarda %12,0 iken TMNG'lı hastalarda %6,4 bulunmuştur.²³Bu çalışmada TNG'lı hastaların %48'inde, TMNG'lı hastaların %31'inde total veya totale yakın tiroidektomi uygulanmıştır. Buna karşın kliniğimizde cerrahi planlanan hastalarda özellikle multiple nodül varsa ikinci bir cerrahinin komplikasyonlarından kaçınmak için öncelikle total veya totale yakın tiroidektomi yapılmaktadır. Çalışmamızda total tiroidektomi oranının TNG'da %63,51, TMNG'da %98,77 olması da bu yaklaşımın bir sonucudur ve özellikle insidental kanserlerin saptanmasında ve kanser oranında artışa yol açmış olabilir. Ayrıca kliniğimizin bir üçüncü basamak referans merkezi olması ve çok büyük guatrlı, tedavisi zor ve sitolojik olarak indetermine veya malign sonuçları olan hastaların yönlendirildiği bir merkez olması malignite sıklığının yüksek olmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda tiroid kanser odaklarının önemli bir kısmını insidental tümörler oluşturmaktadır. Senyürek ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da TMNG ve tiroid kanseri olan 19 hastanın 17'sinde, TNG ve tiroid kanseri olan 21 hastanın 18'inde tümör insidental olarak saptanmıştır.²³ Bir başka çalışmada da hipertiroidi ve malignitesi olan hastaların %62,9'unda tiroid kanserinin insidental olduğu bildirilmiştir.¹⁹

Tiroid nodülü olan bir hastada erkek cinsiyet, 30 yaş altı ve 60 yaş üstü, ailede tiroid kanser öyküsü, baş boyuna radyoterapi öyküsü ve bası semptomları kanser riski ile ilişkili olabilecek klinik özellikler olarak tanımlanmıştır.²⁴ Bununla birlikte 41 çalışmanın alındığı bir metaanalizde klinik özelliklerden erkek cinsiyet, aile hikayesi ve baş boyuna radyoterapi öyküsü malignite için risk faktörü olarak belirlenmiş fakat yaş ile tiroid kanser ilişkisi saptanmamıştır.²⁵ Bu risk faktörlerinin TNG/TMNG'lı hastalarda da geçerli olup olmadığı konusunda fazla veri bulunmamaktadır. 299 TMNG, 176 TNG'lı hastanın alındığı bir çalışmada TMNG grubunda benign ve malign histopatolojisi olanlar arasında yaş açısından fark yokken, TNG grubunda malign hastaların benign hastalara göre daha yaşlı olduğu bildirilmiştir.²³ Çalışmamızda TNG/TMNG'lı hastalarda yaş ve cinsiyet ile tiroid kanser arasında ilişki saptanmamış, ailede tiroid kanser öyküsü olanlar ve baş boyuna radyoterapi alanlar dışlandığından bunların etkisi incelenememiştir. Ek olarak antitiroid ilaç kullanımı ve antikor pozitifliği ile de kanser arasında ilişki bulunmamıştır.

Tiroid nodüllerinde maligniteyi predikte edebilecek bazı US özellikleri tanımlanmıştır. Bunlar hipoekoik görünüm, solid yapı, mikrokalsifikasyon varlığı, kenar düzensizliği, artmış vaskülarite ve elastosonografide artmış strain indeksidir.^{15,16} TNG/TMNG'da bu özelliklerin malign veya benign nodülleri ayırt etmede yararlı olup olmadığı bilinmemektedir. Hipertiroidili hastalarda 1 cm altındaki nodüllerin değerlendirildiği bir çalışmada mikrokalsifikasyon varlığının ve ön arka çap/transvers çap oranının ≥ 1 olmasının insidental tiroid kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁶ Fakat bu çalışma sadece 1 cm altındaki nodülleri ve insidental tümörleri içermektedir. Çalışmamızda TNG/TMNG'lı hastalarda malign ve benign nodüllerin US özelliklerinin genel olarak benzer olduğunu gördük. Bu durum TNG/TMNG'lı hastalarda maligniteyi düşündürebilecek herhangi bir US bulgusu olmadığını düşündürmektedir.

TMNG/TNG'da sintigrafik bulgu temel olarak aktif nodül varlığı olsa da soğuk veya ılık nodüller de eşlik edebilir. Soğuk nodüllerde malignite riskinin sıcak nodüllere oranla daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte aktif nodüllerde malignite riskinin hiç olmadığı söylenemez. Literatürde sitolojik ve histopatolojik olarak tiroid

kanser tanısı konmuş aktif tiroid nodülleri rapor edilmiştir.²⁷⁻³¹ Tiroid kanserli hastaların alındığı bir çalışmada preoperatif tanının hastaların 29'unda TMNG, 17'sinde TNG olduğu ve TNG olan 17 hastanın 10'unda kanser odağının aktif nodül olduğu saptanmıştır.³² Bir başka çalışmada da TNG nedeniyle opere edilen ve tiroid kanseri saptanan 21 hastanın 4'ünde malign odağın aktif nodül olduğu ve tüm TNG'lı hastalar alındığında toksik adenomun malign olma riskinin %2,3 olduğu bildirilmiştir.²³ Bizim çalışmamızda da sintigrafik verisi olan 28 malign odağın %67,86'sının aktif olduğu, tersinden bakıldığında ise 425 aktif nodülün 19'unun (%4,47) malign olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın retrospektif olması ve tek merkezde yapılması en önemli kısıtlılığı olarak kabul edilebilir. Bir diğer kısıtlılık US bulgularından kanlanma paterninin değerlendirilmemiş olmasıdır. Çalışmamız cerrahi bir seriyi içerdiğinden tüm TNG/TMNG'lı hastaları temsil edemez. Bununla birlikte bu hastalarda da tiroid kanser riskinin ihmal edilemez düzeyde olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

Sonuç olarak TNG/TMNG nedeniyle farklı endikasyonlarla cerrahi tercih edilen hastalarda tiroid kanser sıklığı bu çalışmada %21,16 olarak bulunmuştur. Bu hastalarda benign ve malign nodüllerin hipoekojenite dışında US özelliklerinin benzer olduğu görülmüştür. TNG/TMNG'lı hastalardaki nodüllere diğer tiroid nodüllerinde olduğu gibi yaklaşılması, sintigrafik olarak aktif olsa bile ötiroidi sağlandıktan sonra İİAB yapılması ve kalıcı tedavi seçeneğinin buna göre değerlendirilmesi önerilir. Ayrıca, insidental tiroid kanserlerin klinik önemi tartışmalı olsa da, sıklığı göz önüne alarak, daha sonra gerekebilecek ikinci bir cerrahinin komplikasyonlarından kaçınmak için özellikle TMNG varlığında total veya totale yakın tiroidektomi tercih edilmesi uygun olabilir.

Kaynaklar

1. National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: thyroid cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>. (Erişim tarihi: 20.07.2018).
2. Knox MA. Thyroid nodules. *Am Fam Physician* 2013;88:193-6.
3. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med* 1991;229(5):415-20.
4. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26(10):1343-421.
5. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. Ankara: Ortadoğu Yayıncılık; 2017:61-2.
6. Gitooes NJ, Franklyn JA. Hyperthyroidism. Current treatment guidelines. *Drugs* 1998;55:543-53.
7. Vaiana R, Cappelli C, Perini P, et al. Hyperthyroidism and concurrent thyroid cancer. *Tumori* 1999;85:247-52.
8. Gelmini R, Franzoni C, Pavesi E, Cabry F, Saviano M. Incidental thyroid carcinoma (ITC): a retrospective study in a series of 737 patients treated for benign disease. *Ann Ital Chir* 2010;81:421-7.
9. Kang AS, Grant CS, Thompson GB, van Heerden JA. Current treatment of nodular goiter with hyperthyroidism (Plummer's disease): surgery versus radioiodine. *Surgery* 2002;132:916-23.
10. Negro R, Valcavi R, Toulis KA. Incidental thyroid cancer in toxic and nontoxic goiter: is TSH associated with malignancy rate? Results of a meta-analysis. *Endocr Pract* 2013;19:212-8.
11. Preece J, Grodski S, Yeung M, Bailey M, Serpell J. Thyrotoxicosis does not protect against incidental papillary thyroid cancer. *Surgery* 2014;156:1153-6.

12. Gul K, Di Ri Koc A, Ki Yak G, et al. Thyroid carcinoma risk in patients with hyperthyroidism and role of preoperative cytology in diagnosis. *Minerva Endocrinol* 2009;34:281-8.
13. Hung W, Anderson KD, Chandra RS, et al. Solitary thyroid nodules in 71 children and adolescents. *J Pediatr Surg* 1992;27(11):1407-9.
14. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4295-301.
15. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM* 2007;100:29-35.
16. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al; and Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro- and Head and Neck Radiology. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation-multicenter retrospective study. *Radiology* 2008;247(3):762-70.
17. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2008;19:1159-65.
18. Negro R, Valcavi R, Toulis KA. Incidental thyroid cancer in toxic and nontoxic goiter: Is TSH associated with malignancy rate? Results of a meta-analysis. *Endocr Pract* 2013;19(2):212-8.
19. Karagulle E, Yildirim S, Karakayali F, Turk E, Moray G. Malignancy rates in operated patients with hyperthyroidism in an area of endemic goiter. *Int Surg* 2009;94(4):325-9.
20. Choong KC, McHenry CR. Thyroid cancer in patients with toxic nodular goiter--is the incidence increasing? *Am J Surg* 2015;209:974-6.
21. Smith JJ, Chen X, Schneider DF, et al. Toxic nodular goiter and cancer: a compelling case for thyroidectomy. *Ann Surg Oncol* 2013;20(4):1336-40.
22. Zimmermann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Res* 2015;8:8.
23. Senyurek Giles Y, Tunca F, Boztepe H, Kapran Y, Terzioğlu T, Tezelman S. The risk factors for malignancy in surgically treated patients for Graves' disease, toxic multinodular goiter, and toxic adenoma. *Surgery* 2008;144(6):1028-36.
24. Hegedüs L. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-71.
25. Campanella P, Ianni F, Rota CA, Corsello SM, Pontecorvi A. Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2014;170(5):R203-11.
26. Berker D, Isik S, Ozuguz U, et al. Prevalence of incidental thyroid cancer and its ultrasonographic features in subcentimeter thyroid nodules of patients with hyperthyroidism. *Endocrine* 2011;39(1):13-20.
27. Tfayli HM, Teot LA, Indyk JA, Witchel SF. Papillary thyroid carcinoma in an autonomous hyperfunctioning thyroid nodule: case report and review of the literature. *Thyroid* 2010;20(9):1029-32.
28. Kim TS, Asato R, Akamizu T, et al. A rare case of hyperfunctioning papillary carcinoma of the thyroid gland. *Acta Otolaryngol* 2007;Suppl 557:55-57.
29. Nishida AT, Hirano S, Asato R, et al. Multifocal hyperfunctioning thyroid carcinoma without metastases. *Auris Nasus Larynx* 2008;35:432-6.
30. Bitterman A, Uri O, Levanon A, Baron E, Lefel O, Cohen O. Thyroid carcinoma presenting as a hot nodule. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:888-9.
31. Majima T, Doi K, Komatsu Y, et al. Papillary thyroid carcinoma without metastases manifesting as an autonomously functioning thyroid nodule. *Endocr J* 2005;52:309-16.
32. Pazaitou-Panayiotou K, Perros P, Boudina M, et al. Mortality from thyroid cancer in patients with hyperthyroidism: the Theagenion Cancer Hospital experience. *Eur J Endocrinol* 2008;159:799-803.