











Araştırma Makalesi

Ankara Med J, 2020;(3):605-614 // doi 10.5505/amj.2020.25991

TİROİD NODÜLÜ OLAN HASTALARDA SERUM KALSİTONİN DÜZEYLERİ BAKMAK ANLAMLI MIDIR? IS EVALUATION OF SERUM CALCITONIN LEVELS SIGNIFICANT FOR PATIENTS WITH THYROID NODULES?

 Cevdet Aydın¹,  Oya Topaloğlu¹,  Berna Evranos Ögmen¹
 Nagihan Bestepe²,  Serap Ulusoy³,  Aysegul Aksoy Altinboga⁴
 Reyhan Ersoy¹,  Bekir Cakir¹

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

2Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

3Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

4Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

Yazışma Adresi / Correspondence:

Oya Topaloğlu (e-posta: oyasude@gmail.com)

Geliş Tarihi: 23.03.2020 // Kabul Tarihi: 12.08.2020



Öz

Amaç: Toplumda sık görülen tiroid nodüllerinin iyi değerlendirilmesi takip veya cerrahi kararı için önemlidir. Serum kalsitonin(SK) düzeyi aslında medüller tiroid kanseri(MTK) tanısı için duyarlı ve özgül bir yöntemdir. Bu çalışmamızda sitolojisi Bethesda I(tanısal olmayan-TO) ve III(önemi belirsiz atipi-ÖBA) olan hastalarımızda SK ile taramanın değerini irdelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Kliniğimizde 2007-2018 tarihleri arasında tiroidektomi yapılan hastalar arasından preoperatif SK düzeyi bakılanların sitoloji ve histopatoloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Opere olan 6905 hasta içinde SK değeri olan hasta sayısı 881 idi. Kalsitonin değerleri <2, 2-10 ve >10 pg/mL olarak 3 ayrı grupta (sırasıyla; Grup 1,2 ve 3) sınıflandırıldı. Bu hastaların 217 (%24,63)'si TO, 275(%31,21)'i ÖBA idi. Her iki grupta da cinsiyet dağılımı benzerdi($p=0,700$). Tanısal olmayan gruptaki hastaların %84,79'inde kalsitonin düzeyleri 1. , %14,29'ünde 2. ve %0,92'u 3. grupta yer alırken, ÖBA'lı hastaların %82,91'i 1. , %15,64'ü 2. ve %1,45'i 3. grupta yer alıyordu($p=0,786$). Önemi belirsiz atipi olan hastaların %30'unda histopatolojide malignite saptanırken, TO grubundaki hastaların %11,60'sında saptandı($p=0,006$). Histopatolojide malign saptanan hastalarda SK değerlerinin %82,90'ı 1., %15,38'i 2. ve %1,70'si 3. grupta iken benign saptanan hastalarla kıyaslandığında bu oranlar benzerdi($p=0,160$). Çalışmada 2 kadın hastanın SK'i çok yüksekti (144 pg/mL ve 655 pg/mL). İki hastanın da sitolojisi ÖBA ve histopatolojisi maligndi.

Sonuç: Özellikle Bethesda III tiroid nodüllerinde tedavi kararı verirken SK düzeyini bilmenin faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Bethesda Kategori I, Bethesda Kategori III, Serum kalsitonin, Tiroid nodülü

Abstract

Objectives: Appropriate assessment of thyroid nodules which are commonly seen in the population is important for giving the decision of follow-up or surgery. In fact, serum calcitonin (SC) level is a sensitive and specific method in the diagnosis of medullary thyroid cancer (MTC). In the present study, we aimed to evaluate the value of screening with SC in patients with cytology of Bethesda I(nondiagnostic-ND) and III (atypia of undetermined significance -AUS).

Materials and Methods: The preoperative SC, cytology results, and postoperative histopathology reports of patients who had thyroidectomy between 2007-2018 in our institution were evaluated retrospectively.

Results: Of the 6905 thyroidectomized patients, 881 had SC values. Patients were classified as Group 1, 2, and 3 according to SC <2, 2-10 and >10pg/mL; respectively. Of these patients, 217(24.63%) had ND and 275(31.21%) had AUS cytology. The gender distribution was similar between the two groups($p=0.700$). However, SC was found as 84.79%, 14.29%, and 0.92% of 1, 2, and 3 groups in patients with ND, it was found as 82.91%, 15.64%, and 1.45% in patients with AUS, respectively($p=0.786$). In histopathology, malignancy was detected in 30% of patients with AUS and 11.60% with ND($p=0.006$). Calcitonin of patients with malignant histopathology was evaluated in 82.90%, 15.38%, and 1.70% as Group 1, 2, and 3, respectively which was similar compared to patients with benign histopathology($p=0.160$). Two female patients had very high SC(144pg/ml and 655pg/mL). Both patients had AUS cytology and malignant histopathologies.

Conclusion: We think that the assessment of SC can be useful in the treatment decision of patients especially with Bethesda III nodules.

Keywords: Bethesda Category I, Bethesda Category III, Serum calcitonin, Thyroid nodule

Giriş

Son yıllarda ultrasonografi (USG)'nin yaygın olarak kullanılmasına bağlı olarak insidental tiroid nodüllerinin sıklığı artmaktadır. 50 yaş üstü insanların %50'sinde tiroid nodülü saptandığı bildirilmektedir.¹ Sıklığı nedeniyle aile hekimlerinin tiroid nodüllerinin klinik yönetiminde daha fazla rol almaları gerekmektedir. Nodüllerin %7-15'inde malignite riski mevcuttur.¹ Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde en uygun, en doğru ve maliyet etkin yöntem olarak bilinmektedir.¹

Bethesda Sistemi (BS) sitoloji raporlarındaki farklılıkları en aza indirmek için geliştirilmiş olup 2007 yılından beri neredeyse tüm dünyada TİİAB sitolojilerinin raporlanmasında kullanılmaktadır. Bethesda Sistemi'ne göre malignite oranları her bir grup için farklı olan 6 kategori tanımlanmıştır; tanısız olmayan (TO), benign, önemi belirsiz atipi (ÖBA)/önemi belirsiz folliküler lezyon (ÖBFL), folliküler neoplazi (FN) veya folliküler neoplazi şüphesi (FNŞ), malignite şüphesi ve malign. Bu gruplar sırası ile kategori I, II, III, IV, V ve VI olarak numaralandırılır.² Bethesda Sistemi 2017 yılında kısmi olarak tekrar düzenlenmiştir. Bu versiyonda 2010 yılından sonra elde edilen literatür verilerine göre kategorilerin malignite oranları güncellenmiştir.³ Bethesda Sistemi malignite oranlarına göre her bir grup için tedavi önerileri de sunmaktadır.²

Ultrason eşliğinde yapılsa dahi TO sitolojik sonuç sıklığı literatürde %0,4-40,7 arasında oldukça geniş bir aralıkta bildirilmektedir.⁴⁻¹⁰ TO sitolojilerin yönetiminde yaklaşım biyopsi tekrarı, takip ve tekrarlayan TO sitoloji durumunda klinik ve ultrason özellikleri de dikkate alınarak cerrahidir.²

Tanımsız olmayan sitolojiler içinde histopatolojik olarak malign tiroid lezyonu oranını değerlendirmek zordur. Çünkü TO sitolojideki birçok tiroid nodülüne cerrahi uygulanmamaktadır. Cerrahi olan grupta da klinik ve ultrason özellikleri de gözönüne alındığı için malignansi oranları daha yüksek olarak rapor edilmektedir. TO sitoloji grubu için malignansi oranları ortalama %5-10 olarak bildirilmektedir.^{1,3}

Sitolojik gruplardan ÖBA/ÖBFL üzerinde en çok tartışılan gruptur. Sitolojik tanımlar içinde ÖBA/ÖBFL sıklığı değişik çalışmalarda %0,61-59,39 arasında bildirilmektedir.¹¹⁻¹³ Yine bu grupta tedavi önerileri de değişkenlik göstermektedir. ÖBA/ÖBF grubunda öneriler orijinal BS'ine göre TİİAB tekrarı iken, 2017 yılındaki revize BS'ine göre TİİAB tekrarı, moleküler testler ile değerlendirme veya sitolojiye ilaveten klinik ve sonografik özelliklere dayanarak lobektomi yapılmasıdır.^{2,3}

Tiroid kanserleri, endokrin sistemin en sık rastlanan kanserleridir. Medüller tiroid kanseri (MTK)'nin tüm tiroid malignansilerinin %5-8'ini oluşturduğu bilinmektedir.¹⁴ Ancak yakın zamanda Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir "Surveillance, Epidemiology and End Results"(SEER) analizinde daha düşük oranda görüldüğü tüm tiroid kanserlerinin %1-2'sini oluşturduğu gösterilmiştir.¹⁵ Oldukça nadir görüldüğü için MTK

tanısı, tedavisi ve takibi ile ilgili veriler de oldukça kısıtlıdır. Özellikle takip seçeneği için nodülün MTK olmadığını dışlamak güvenli bir yol olacaktır.

Medüller tiroid kanserinin tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisindeki görünümü değişken özelliklere sahiptir.¹⁵ BS dikkate alındığında literatürde FNŞ (Kategori IV) sitolojik tanısı alan medüller kanser vakası da bildirilmiştir.¹⁶ Yakın zamanda yapılan bir metaanalizde sitoloji ile MTK tanısı koyma oranı %56,4 olarak rapor edilmiştir.¹⁷ Serum kalsitonin (SK) ölçümü tüm tiroid nodülü olan hastalarda genel olarak önerilmese de bazı gruplar tarafından da öneri olarak sunulmaktadır.¹⁸

Bu çalışmada BS iki alt grubu TO ve ÖBA/ÖBFL sitolojisinde tiroid nodülü olan hastalarda MTK histopatoloji oranını ve bu iki alt grupta retrospektif olarak SK ile taramanın değerini irdelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot

Kliniğimizde 2007-2018 tarihleri arasında TİİAB yapılan ve SK düzeyi bakılan hastaların sitoloji ve histopatoloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya 18 yaş ve üstü sitolojisi Bethesda I veya III olan hastalar dahil edildi. Preoperatif sitoloji sonucu Bethesda I ve III harici olan hastalar ile SK düzeyini yükseltecek bilinen hastalığı olanlar (pankreas nöroendokrin tümör, gastrointestinal sistem maligniteleri) veya ilaç kullananlar (proton pompa inhibitörleri), kendisinde MTK öyküsü olan ya da ailesinde MTK olanlarla, ailesinde multipl endokrin neoplazi-II öyküsü olan hastalar, ayrıca sitoloji sonucu Bethesda I veya III olup da SK düzeyi çalışılmamış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri değerlendirildi ve kan ölçümleri için örnekler en az 8 saatlik açlığı takiben sabah saatlerinde operasyon öncesi 3 aylık dönem içerisinde alındı. Serum tirotropin (TSH) için normal aralık; 0.4-4.0 µIU/mL, antitiroid peroksidaz (Anti TPO) antikor normal değeri <10 U/mL ve antitiroglobulin (Anti Tg) antikor normal değeri <30 U/mL olarak alındı ve tiroid antikor düzeyleri üst limitin üzerinde olan hastalar antikor pozitif olarak kabul edildi. TSH, serbest T4 (sT4), anti TPO, anti Tg ölçümleri kemiluminesans yöntemi (Immulate 2000, Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA, USA ve Unicel DXI 800, Beckman Coulter, Brea, CA) kullanılarak ölçüldü.

Serum kalsitonin düzeyleri (normal aralık: 0-18,2 pg/mL) kemiluminesans yöntemi (Immulate 2000XPi immunoassay Systems Otoanalyzer, Diagnostic Product Siemens Healthcare Inc. USA) kullanılarak ölçüldü. Serum kalsitonin düzeylerine göre hastalar 3 gruba ayrıldı: Kalsitonin <2, 2-10 arasında, >10 pg/mL olanlar. Histopatoloji sonuçları benign ve malign olarak değerlendirildiğinde bu 3 SK düzeyinin ne oranda görüldüğü incelendi.

Ultrasonografik incelemeler bu konuda tecrübeli bir endokrinolog tarafından yüzeysel prob (LA 523 13-4 model, 5.5-12.5 mHz) ve Esaote renkli doppler USG (796FDII model; MAG Technology Co. Ltd., Yung-Ho City, Taipei, Taiwan) kullanılarak yapıldı.

Boyutu 1 cm üzerindeki tüm nodüllere ve boyutu 1 cm ve altında olup en az bir adet şüpheli USG bulgusu olan nodüllere TİİAB işlemi yapıldı. İşlem USG eşliğinde (Logic Pro 200 GE ve 7.5 mHz prob; Kyunggigo, Kore) 27 Gauge iğne ve 20 mL' lik enjektör kullanılarak yapıldı. İşlem yapılan tüm hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Sitoloji sonuçları BS'ına göre TO, benign, ÖBA/ÖBFL, FN/FNŞ, malignite şüphesi ve malign olarak gruplandırıldı.

Tiroid ince iğne aspirasyon biopsi sonuçlarına göre hastalar ÖBA ve TO olarak iki altgruba ayrıldı. İki grup arasında SK düzeyleri arasındaki fark ile histopatoloji sonuçlarına göre benign ve malign grup arasında SK düzeylerine arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

Çalışma protokolü lokal klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onaylandı (11.07.2018 tarih ve 156 sayılı karar).

İstatistik Yöntemi

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için, SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi, gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız örneklem için Mann Whitney U ve Ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar $p < 0,05$ anlamlılık düzeyine göre yorumlandı.

Bulgular

Opere olan 6905 hasta içinde kliniğimizde takipli 881 nodüllü hastanın kalsitonin düzeylerine bakıldı. Sitolojisi ÖBA ve TO olanlar bu çalışmaya alındı. Hastaların 217 (%24,63)' si TO, 275 (%31,21) 'i ÖBA idi. TO ve ÖBA'lı hastalarda yaş ortancası ve cinsiyet dağılımı benzerdi ($p=0,521$ ve $p=0,700$; sırasıyla) (Tablo 1). Serbest T4 değerleri iki grup arasında benzerdi ($p=0,227$). TSH düzeyleri ÖBA olan grupta daha yüksekti ancak TO grubu ile kıyaslandığında istatistiksel anlamlılık mevcut değildi ($p=0,060$). Hem anti TPO hem de anti TG antikor pozitifliği ÖBA grubunda anlamlı olacak şekilde daha yüksekti (sırası ile; $p=0,021$ ve $0,003$). Kalsitonin değerleri <2 , $2-10$ ve >10 pg/mL olarak 3 ayrı grupta (Grup 1, 2 ve 3 sırasıyla) sınıflandırıldı. Kalsitonin >10 olan grupta 6 hasta vardı ve bunların 2 (%0,92)'sinin değerleri >100 pg/mL iken kalan 4 (%1,45)'ünde değerler $10-20$ pg/mL arasındaydı. TO hastalarının 184 (% 84,79)'ünde kalsitonin düzeyleri 1. grupta, 31 (%14,29)'inde 2. grupta ve 2 (%0,92)'sinde 3. grupta yer alırken, ÖBA'lı hastaların 228 (%82,91)'i 1. grupta, 43 (%15,64)'ü 2.

grupta ve 4 (%1,45)'ü 3. grupta yer alıyordu ($p=0,786$) (Tablo 1). Bu hastaların 284'ü opere edildi. Histopatolojide malignite saptanan 117 (%41,20) hastanın SK değerleri 97 (%82,90) hastada 1. grupta, 18 (%15,38) hastada 2. grupta ve 2 (%1,70) hastada 3. grupta yer alırken benign saptanan 167 (%58,80) hasta ile karşılaştırıldığında bu oranlar benzerdi ($p=0,160$) (Tablo 2). Malign histopatolojisi olan 2 hastada MTK varken, geri kalan hastada diferansiye tiroid kanserleri mevcuttu. Çalışmada 2 kadın hastanın SK düzeyleri çok yüksekti (144 pg/mL ve 655 pg/mL). Bu iki hastanın yaşları sırasıyla 41 ve 43 idi. Birinci hasta (kalsitonin=144 pg/mL olan) ötiroid iken, 2. hastada subklinik hipotiroidi (TSH=7,41 μ IU/mL) mevcuttu. Birinci hastada anti TPO ve anti Tg negatifken 2. hastada anti Tg ve anti TPO pozitifkti. İki hastanın da preoperatif sitolojilerinde ÖBA ve histopatolojilerinde MTK mevcuttu. Kalsitonini 144 pg/mL olanın histopatolojisinde mikromedüller tiroid kanseri tespit edilirken, 655 pg/mL olanınkindinde mikst medüller +papiller tiroid kanseri saptandı. Sitolojisi ÖBA ve kalsitonin>10 pg/mL olup opere edilenlerden benign çıkan hastanın kalsitonin düzeyi 16,30 pg/mL idi.

Tanısal olmayan ve ÖBA grubu ultrasonografideki nodül özellikleri açısından karşılaştırıldığında nodül sınır düzensizliği, halo varlığı, kistik dejenerasyon varlığı, mikro- veya makrokalsifikasyon varlığı, hipoekojenite ve anteroposterior/tranvers çap oranı açısından anlamlı farklılık mevcut değildi (tüm parametreler için, $p>0,050$). Ancak histopatolojide lenfositik tiroidit varlığı ÖBA grubunda anlamlı olacak şekilde daha fazla idi ($p=0,009$) (Tablo 3).

Tablo 1 Tanısal olmayan ve önemi belirsiz atipi sitolojili nodülleri olan hastaların demografik özellikleri ve serum kalsitonin değerlerinin karşılaştırması

| | TO (n=217) | ÖBA (n=275) | p |
|-------------------------------|-------------------|------------------|-------|
| K/E | 161/56 | 207/68 | 0,700 |
| Yaş (median) | 45 (25-64) | 47 (21-72) | 0,521 |
| TSH (median) | 1,55 (0,01-17,47) | 1,68 (0,01-21) | 0,060 |
| sT4 (median) | 1,23 (0,67-2,27) | 1,22 (0,68-3,63) | 0,227 |
| Anti TPO pozitifliği (%) | 20,27 | 31,27 | 0,021 |
| Anti Tg Pozitifliği (%) | 11,98 | 25,09 | 0,003 |
| Serum Kalsitonin pg/mL, n (%) | | | |
| <2 | 184 (%84,79) | 228 (%82,91) | 0,786 |
| 2-10 | 31 (%14,29) | 43 (%15,64) | |
| >10 | 2 (%0,92) | 4 (%1,45) | |

TO: tanısal olmayan, ÖBA: Önemi belirsiz atipi, K/E: Kadın/erkek, TSH: tirotropin, sT4: serbest tiroksin, anti TPO: tiroid peroksidaz antikoru, anti Tg: tiroglobulin antikoru

Tablo 2 Histopatoloji sonuçlarına göre serum kalsitonin düzeyleri

| Serum Kalsitonin düzeyi, pg/mL | Malign n (%) | Benign n (%) | p |
|--------------------------------|--------------|--------------|-------|
| <2 | 97 (%82,90) | 146 (%87,42) | 0,160 |
| 2-10 | 18 (%15,38) | 20 (%11,97) | |
| >10 | 2 (%1,70) | 1 (%0,59) | |
| Toplam | 117 | 167 | |

Tablo 3. Sitolojisi tanısal olmayan ve önemi belirsiz atipi olan grupların nodül ultasonografik özellikleri ve histopatolojide lenfositik tiroidit varlığının karşılaştırılması

| | TO n=217 | ÖBA n=275 | p |
|---|------------------|------------------|-------|
| Histopatolojide lenfositik tiroidit (%) | 18 | 42 | 0,009 |
| Nodul sınır düzensizliği (%) | 54,77 | 53,22 | 0,761 |
| Halo varlığı (%) | 15,58 | 23,66 | 0,053 |
| Kistik dejenerasyon varlığı (%) | 54,27 | 52,69 | 0,756 |
| Mikrokalsifikasyon (%) | 9,04 | 6,45 | 0,343 |
| Makrokalsifikasyon (%) | 19,59 | 13,98 | 0,141 |
| Hipoekojenite (%) | 28,40 | 28,72 | 0,623 |
| AP/T çap, mm (medyan) | 0,74 (0,30-1,63) | 0,73 (0,33-1,95) | 0,385 |

TO: Tanısal olmayan, ÖBA: önemi belirsiz atipi, AP/T: anteroposterior/tranvers çap

Tartışma

Bu çalışmada sitoloji sonucu TO veya ÖBA olan nodüller değerlendirildiğinde histopatolojiye göre benign ve malign olanlarda SK düzeyleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. Malign histopatolojisi olan hastalardan ikisinde MTK tespit edilirken diğerleri diferansiye tiroid kanseri olarak tanı aldı.

Tiroid malignansileri tiroid nodülleri şeklinde prezente olur. Şüpheli tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi gerek diferansiye tiroid kanseri olan hastalarda gerekse de MTK hastalarında benzerlik (ultrasonografi, sitoloji) göstermekle birlikte MTK tanısı bazı özellikli ve farklı yöntemler (kalsitonin, karsinoembriyonik antijen, RET germline mutasyon bakılması) ile değerlendirmeyi gerektirir. ^{1,15}

Medüller tiroid kanseri aspirasyon sitolojisinde oldukça değişken bir görünüme sahiptir. MTK hücreleri aspirasyonda genellikle dağınık ve işsi şekilli, plazmasitoid veya epiteloid olarak görülebilirler. Epiteloid tümörler folliküler tiroid lezyonlarını taklit edebilirler, plazmasitoid tümörler de plazmasitoma ve saf işsi

hücreli tümörler sarkom olarak yanlış tanı alabilirler. Sitolojide aynı zamanda tuhaf görünümlü dev hücreler, onkositik hücreler, şeffaf hücreler ve küçük hücreli karsinom görünümlü hücreler de görülebilir. Tümör hücreleri azurofilik perinükleer sitoplazmik granüller içerebilir. Ekzantrik nükleusta kromatin granüler görünüme neden olarak nöroendokrin tümör için tipik tuz ve biber görünümü oluşturur.¹⁵ Amiloid yanıtıcı şekilde kolloid gibi görülebilir, ayrıca varlığı tanısız değildir çünkü sistemik amiloidoz, amiloid guatr veya folliküler lezyonlarda da amiloid bulunabilir.¹⁹ Chang ve arkadaşları TİİAB ile MTK tanısı konulmasına ilişkin tuzakları değerlendirmek amacı ile MTK tanısı olan 34 hastanın histoloji yaymalarındaki sitomorfolojik özellikleri değerlendirmiştir. 28 (%82,35) vakada MTK tanısı doğru şekilde konulabilirken 6 (%17,65) vaka (3 vaka folliküler neoplazi, 1 vaka dezmoid tümör, 2 vaka MTK şüphesi) MTK dışı tanılar almıştır. Benign bulgular olmadığı için 34 hastanın hepsine TİİAB ile cerrahi endikasyonu konmuştur.¹⁶ Benzer şekilde 91 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada İİAB bulguları %89 vakada MTK için tanısız olup hastaların %99'unda cerrahi gereksinimi olmuştur.²⁰ Bu çalışmada da MTK tanısı için en önemli sitolojik kriterler olarak poligonal veya üçgensel görünümlü dağınık hücre paterni, azurofilik sitoplazmik granüller, kaba granüler kromatin ve amiloid içeren ekzantrik yerleşimli nükleus varlığı tanımlanmıştır.²⁰ 15 çalışmanın ve 641 hastanın değerlendirildiği bir metaanalizde nodüllerde MTK tanısı konulması açısından TİİAB'ın doğruluk oranı %50'nin altında olarak rapor edilmiştir, bu çalışmada TİİAB örneklerinin immünohistokimyasal (İHK) boyama ile değerlendirilmesi ve TİİAB aspiratında kalsitonin ölçümü nadiren yapılmıştır.¹⁷ TİİAB'nin tanısız doğruluk oranının İHK boyama ve ilaveten TİİAB yıkama sıvısında kalsitonin ölçümü yapılarak belirgin şekilde artırılabilceği raporlanmıştır.²¹ Bizim çalışmamızda MTK tanısı alan 2 hastada da sitoloji tanısı ÖBA olarak rapor edilmiş, TO sitoloji grubunda MTK tanısı tespit edilmemiştir. MTK harici vakalar diferansiye tiroid kanseri tanısı almıştır.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada nodüler tiroid hastalığı olan 10.864 hastada SK düzeyleri değerlendirilmiş ve %0,40 hastada MTK tanısı tespit edilmiştir.²² Bu ve diğer çalışmalarda SK ölçümünün TİİAB bulguları ile kıyaslandığında tanısız sensitivite ve spesifitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.²²⁻²⁴ Kalsitonin tarama ile tanı alan hastaların değerlendirildiği en büyük çalışmada tarama yapılmayan kontrol grubu ile kıyaslandığında kalsitonin tarama yapılan grupta MTK hastaları daha erken evrede tanı almış ve takip süresi sonunda tam remisyon tarama yapılan grupta %59 iken kontrol grubunda %2,7 olarak tespit edilmiştir ($p = 0,0001$).²² Bu bulgular, hastalığın tiroid bezi dışına yayıldığında kür oranının düşük olması ile ilişkili olup tiroid nodülleri olan hastalarda MTK'nın erken tanısında SK ile taramanın rolünü desteklemektedir. Tiroid nodülü olan hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada 5817 hastanın 5535'inde (%95,15) bazal SK düzeyi 10 pg/mL'nin altında tespit edilmiştir.²⁴ Bazal SK seviyesi >20 pg/mL olan 66 hastanın 9'unda kalsitonin >100 pg/mL olduğunda tiroidektomi yapıldığında her birinde histolojik olarak MTK tanısı doğrulanmıştır.²⁴ Tiroid nodülü olan hastalarda MTK varlığının sadece %0,3-1,4 olması nedeni ile bu grup hastalarda rutin SK ölçümü maliyet etkinlik problemi yaratmaktadır.¹ Özellikle sensitiviteyi optimize edecek kalsitonin kesim noktası belirlendiğinde spesifite düşecek böylece birçok hastada MTK tespit edilmeyecektir. Ek olarak

kalsitonin taraması ile tanı alan MTK hastalarının doğal seyri ve klinik önemi bilinmemektedir. Avrupa ülkelerinde bazı seçilmiş merkezlerde SK bakılması standart bir uygulama iken Amerika'da bunun kabul edilmesi konusunda tartışmalar mevcuttur.^{25, 26} Tiroid nodüllerinde SK seviyeleri ile yapılan daha önceki çalışmalarda bazı çelişkiler mevcuttur çünkü prospektif çalışma hastaları önceki kontrollerle kıyaslanmıştır. Nodüler guatrı olan hastalarda standart değerlendirmede SK ile taramanın etkinliğini değerlendiren prospektif randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca, adı geçen çalışmalarda anormal SK düzeyi olup da cerrahi ile MTK tespit edilmeyen hastalarda morbidite ve olabilecek potansiyel komplikasyonlarla ilgili bilgi yer almamaktadır. Bu da nodüler guatrı olan çok az sayıdaki hastada MTK'nın erken tanısı için MTK olmayan çok daha fazla sayıdaki hastada total tiroidektomi komplikasyonlarını göze almaya değer mi? sorusunu haklı çıkarmaktadır.

Nodüler guatrı olan hastalarda SK ölçümünün kullanılması ile ilgili kılavuz önerileri karmaşıktır ve primer olarak kılavuzun ait olduğu ülke ile ilgilidir. Bizim çalışmamızda da 3 hastada SK düzeyi MTK şüphesi uyandıracak şekilde yüksektir (10 pg/mL'nin üzerinde). Bu 3 hastadan 2'sinde kalsitonin 100 pg/mL'nin üzerinde tespit edilmiş ve her iki hasta da histopatolojide MTK tanısı almıştır.

Bu çalışmanın bazı limitasyonları mevcuttur. Birincisi çalışmamız retrospektif ve kesitsel bir çalışmadır. Sadece cerrahi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Cerrahi yapılmayıp takip edilen Bethesda I veya III nodülleri olan hastalarının SK düzeyleri ve takip verileri çalışmada mevcut değildir. MTK tanısı alan vaka sayısı az olduğu için malign grubun MTK olan ve olmayanlarda SK düzeyi ile ilgili alt grup analizi de yapılamamıştır.

Sonuç olarak, tiroid nodüllerinin değerlendirmesinde TİİAB altın standart işlem olup diferansiye tiroid kanserleri için malignite tanısında sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksektir. Ancak literatür verilerine göre MTK tanısında sitolojinin doğruluk oranı %50'lere inmektedir. Bizim çalışmamız da hasta sayısı az olsa da operasyon öncesi sitoloji ÖBA iken bakılan SK düzeyleri ile tanı konulup opere edilen hastalarda histopatolojide MTK tanısı doğrulanmıştır. Bu bulgu ışığında özellikle ÖBA sitolojisi olan tiroid nodüllü hastalarda cerrahi endikasyon ya da güvenli takip kararında SK ölçümü yapılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi: Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26(1): 1-133.
2. Crippa S, Mazzucchelli L, Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens. *Am J Clin Pathol* 2010; 134: 343-4.
3. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017; 27(11): 1-6.
4. Degirmenci B, Haktanir A, Albayrak R ve ark. Sonographically guided fine-needle biopsy of thyroid nodules: the effects of nodule characteristics, sampling technique, and needle size on the adequacy of cytological material. *Clin Radiol* 2007; 62: 798-803.
5. Choi SH, Han KH, Yoon JH, et al. Factors affecting inadequate sampling of ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 776-82.
6. Moon HJ, Kwak JY, Kim EK, Kim MJ. Ultrasonographic characteristics predictive of nondiagnostic results for fineneedle aspiration biopsies of thyroid nodules. *Ultrasound Med Biol* 2011; 37: 549-55.
7. Grani G, Calvanese A, Carbotta G, et al. Intrinsic factors affecting adequacy of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78: 141-4.
8. Choi YS, Hong SW, Kwak JY, Moon HJ, Kim EK. Clinical and ultrasonographic findings affecting nondiagnostic results upon the second fine needle aspiration for thyroid nodules. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2304-9.
9. Chung J, Youk JH, Kim JA, et al. Initially non-diagnostic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of thyroid nodules: value and management. *Acta Radiol* 2012; 53: 168-73.
10. Anderson TJ, Atalay MK, Grand DJ, Baird GL, Cronan JJ, Beland MD. Management of nodules with initially nondiagnostic results of thyroid fine-needle aspiration: can we avoid repeat biopsy? *Radiology* 2014; 272: 777-84.
11. Straccia P, Rossi ED, Bizzarro T, et al. A meta-analytic of review of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Has the rate of malignancy in indeterminate lesions has been underestimated?. *Cancer Cytopathol* 2015; 123: 713-22.
12. Ahmed S, Ahmad M, Khan MA, et al. The interobserver reproducibility of thyroid cytopthology using Bethesda reporting system: analysis of 200 cases. *J Pak Med Assoc* 2013; 63: 1252-5.
13. Faquin WC, BAloch ZW. Fine-needle aspiration of follicular patterned lesions of the thyroid: diagnosis, management, and follow-up according to National Cancer Institute (NCI) recommendations. *Diagn Cytopathol* 2010; 38: 731-9.

14. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23(suppl 7):vii, 110-9.
15. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25: 567-610.
16. Chang TC, Wu SL, Hsiao YL. Medullary thyroid carcinoma: pitfalls in diagnosis by fine needle aspiration cytology and relationship of cytomorphology to RET proto-oncogene mutations. *Acta Cytol* 2005; 49:477-82.
17. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82: 280-5.
18. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, et al. National Comprehensive Cancer Network. Medullary carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 512-30.
19. Valenta LJ, Michel-Bechet M, Mattson JC, Singer FR. Microfollicular thyroid carcinoma with amyloid rich stroma resembling the medullary carcinoma of the thyroid (MCT). *Cancer* 1977; 39:1573-86.
20. Papaparaskaeva K, Nagel H, Droese M. Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Diagn Cytopathol* 2000; 22: 351-8.
21. Trimboli P, Cremonini N, Ceriani L, et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. *Clin Endocrinol* 2014; 80: 135-40.
22. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 163-8.
23. Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhausl A, Niederle B. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1589-93.
24. Costante G, Meringolo D, Durante C, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 450-5.
25. Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2173-80.
26. Daniels GH. Screening for medullary thyroid carcinoma with serum calcitonin measurements in patients with thyroid nodules in the United States and Canada. *Thyroid* 2011; 21: 1199-207.