

Opere Dev Tiroid Nodüllerinde Malignite Oranı ve Sitolojinin Güvenilirliği

Malignancy Rate and Reliability of Cytology in Operated Giant Thyroid Nodules

Berna Evranos Ögmen¹, Birgül Genç², Şefika Burçak Polat¹

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

²Ankara Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü

Öz

Amaç: Tiroid nodüllerinde operasyon kararının en önemli belirleyicisi ultrason özellikleri ile birlikte altın standart olarak kabul edilen sitolojidir. Dev nodüller sitoloji benign ise takip mi edilmeli yoksa sitoloji sonucundan bağımsız olarak opere mi edilmeli henüz netleştirilmemiştir. Bu çalışmanın amacı opere olmuş dev nodüllerde malignite ve İİAB'ın yanlış negatiflik oranlarını belirlemektir.

Materyal ve Metot: Bu çalışmaya Haziran 2015- Nisan 2019 tarihleri arasında ≥ 4 cm çaplı nodülü olan 675 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 226 'sı opere edilmiş ve verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Histopatolojik incelemede bu nodüllerin 37'si (14,40%) malign, 220'si (85,60%) benign idi. Benign ve malign nodüllerin ultrasonografik özellikleri ve nodül çapları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İki grup demografik özellikler açısından benzer bulunurken, TSH düzeyi malign nodüllerde daha yüksekti. Sitolojinin yanlış negatiflik oranı dev nodüller için %11,65'di.

Sonuç: Sonuç olarak dev nodüllerde cerrahi kararı verirken sitoloji ve ultrason özellikleri ve bazı semptomu varlığı veya kozmetik problem varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Sitolojide yanlış negatiflik oranı küçük nodüllerden yüksek olabilir bu nedenle takipte ultrason ve gerektiğinde tekrarlayan biyopsi yapmak gerekir. Bu bulgular rutin cerrahi önermek için yeterli değildir.

Anahtar kelimeler: Dev nodül, sitoloji, malignite oranı

Abstract

Objectives: The main determinants of surgery decision for thyroid nodules are cytology and ultrasonography. It is still debated in the literature if the giant nodules should be routinely operated despite benign cytology reports. This study aimed to determine the malignancy rate in operated giant nodules and calculate the false negativity of cytology in that group.

Materials and Methods: We enrolled 675 patients with giant nodules who were followed in our clinics between the dates of June 2015 and April 2019. We evaluated the malignancy rates and other hormonal and demographic parameters of 226 patients who underwent an operation and had histopathology result, retrospectively.

Results: According to the histopathology results; 37 (14.40%) of the giant nodules were malignant whereas 220 (85.60%) were benign. There was no statistically significant difference between malignant and benign groups regarding preoperative ultrasonographic features, nodule size and demographic properties. TSH was higher in the malignant group. False negativity of the cytology was calculated as 11.65%.

Conclusion: Decision of surgery should be based on ultrasonography findings and FNAC in giant thyroid nodules. Routine surgery is not recommended. Repeated biopsies and sampling the different parts of the nodule during a biopsy can decrease the false negative results.

Keywords: Giant nodule, cytology, malignancy rate

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Berna Evranos Ögmen

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

e-posta: evranosberna@gmail.com

Geliş Tarihi: 21.06.2019

Kabul Tarihi: 30.07.2019

Giriş

Tiroid nodüllerinin sıklığı iodinizasyon durumuna ve kullanılan tarama yöntemine göre değişkenlik göstermekle birlikte palpasyonla ortalama %6, otopsi veya ultrasonla %65-68 'dir.¹ Güncel kılavuzlarda, tiroid nodüllerine yaklaşıma yönelik biyopsi kararının nodül çapına ve ultrason özelliklerine dayanılarak verilmesi önerilmektedir. Ultrasonografik olarak hipoekoikpatern, mikrokalsifikasyon varlığı, anteroposterior çapın artmış olması, düzensiz sınır, vaskülarite artışı ve elastosonografide yüksek strain indeks maligniteyi öngören özelliklerdir.²

Tiroid kanseri en sık görülen endokrin malignitedir ve tüm dünya genelinde kanserlerin %2,1'ni oluşturmaktadır.³ İnce iğne aspirasyon biyopsisinin (İİAB) amacı nodülün malignite riskini değerlendirmek ve buna göre cerrahi veya takip kararı vermektir. İİAB sonucu Bethesda sınıflandırma sistemine göre raporlanmaktadır. Bu sınıflandırmada yer alan altı sitoloji kategorisi sırası ile; I-tanısal olmayan, II-benign, III-Önemi belirsiz atipi (ÖBA) veya önemi belirsiz foliküler lezyon (ÖBFL), IV- foliküler neoplazi (FN) veya şüphesi, V- malignite şüphesi ve VI-maligndir.⁴ Kategori II, III,IV,V ve VI için öngörülen malignite oranları sırasıyla %3, %15, %30, %75 ve %99'dur.⁵⁻⁷ Mevcut kılavuzlar İİAB sonucu malign gelen nodüllere cerrahi önermekle birlikte bunun istisnası opere olmak istemeyen, komorbid durumu nedeni ile opere edilemeyen, beklenen yaşam süresi kısa olan veya mikrokarsinomu olup takip isteyen hastalardır. İİAB'ı benign gelen asemptomatik nodüllere genel olarak operasyon önerilmez. Sitolojisi benign olan nodüllerin takibi yılda bir kez ultrason ve eğer nodül boyutunda büyüme veya karakterinde değişiklik olursa İİAB tekrarı ile yapılır. Bazı çalışmalarda nodül boyutu ile malignite arasında korelasyon olduğu ileri sürülmektedir.⁸ Literatürde 4 cm ve üzeri dev nodüllerde yanlış negatiflik oranının öngörülenden daha yüksek olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır.^{9, 10}

Dev nodüllerde sitoloji sonucu dikkate alınmaksızın operasyon önerilmeli mi yoksa benign çıkması durumunda sadece yutma güçlüğü, nefes darlığı, boyunda hareket kısıtlılığı gibi bası semptomlarının varlığında mı operasyon yapılmalı henüz netlik kazanmamıştır. Bu çalışmanın amacı opere olmuş dev nodüllerde malignite ve İİAB'ın yanlış negatiflik oranını belirlemektir.

Materyal ve Metot

Bu çalışmaya Haziran 2015- Nisan 2019 tarihleri arasında ≥ 4 cm çaplı nodülü olan 675 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 226 'sı opere edilmiş ve verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma için Yıldırım Beyazıt Üniversitesinden etik kurul onayı alınmıştır. Pediatrik yaş grubunda olanlar (<18 yaş), sitoloji veya histopatoloji sonucuna ulaşamayanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların yaşları, tiroid stimulan hormon (TSH)veserbest tetraiyodotironin (sT4) düzeyleri değerlendirilmiştir. Ayrıca tiroid antikorları olan anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (anti-Tg) değerleri de pozitif ya da negatif olarak kaydedilmiştir. Tüm hastaların preoperatif dönemde yapılan tiroid ultrasonları incelenmiş ve dev nodüllerin ultrason özellikleri ve boyutları kaydedilmiştir. Preoperatif ultrason için Esaote renkli Doppler US (Model 796 FDII; MAG Technology Co. Ltd.,Yung-Ho City, Taipei, Taiwan) ve yüzeyel prob (Model LA523 13-4 5.5-12.5 MHz) kullanılmış olup nodüller için anteroposterior (AP), transvers (T) ve longitudinal (L) olmak üzere üç çap boyutu mm olarak ölçülmüştür. Nodül volümü; $AP \times Tx \times L \times 0,524$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır. AP/T çap oranı da AP

çapının T çapına bölünmesiyle bulunmuştur.

Bazı hastaların dev nodulüne takip süresince birden fazla kez İİAB yapılmıştır. Birden fazla sitoloji sonucu olan dev nodüllerin operasyon öncesi son sitoloji raporu dikkate alınmıştır. Dev nodüllere ait sitoloji sonuçları Bethesda sistemine göre sınıflandırılmış ve kaydedilmiştir. Her bir dev nodül için sitoloji ve post operatif histoloji eşleştirmesi birebir olarak yapılmış ve histopatolojiye göre nodüller benign ve malign olmak üzere iki grupta sınıflandırılmıştır. Yanlış negatiflik, İİAB sitolojisi benign olmasına rağmen histopatolojide tiroid kanseri saptanması durumu için tanımlanmıştır.

Bu çalışmaya dahil edilen hastalarda nodüller için operasyon kararı endokrinoloji ve cerrahi ortak konseyinde verilmiştir. Merkezimizde 4 cm ve üzeri nodüller rutin olarak opere edilmemekte, cerrahi kararı sitoloji sonucuna, hipertiroidi birlikteliğine ve hastanın semptomlarına göre verilmektedir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS24 paketi (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanılmıştır.

Tanımlayıcı istatistikler normal dağıldığında ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılmadığında ortanca (en küçük-en büyük) değer olarak, nominal değişkenler ise yüzde ve vaka sayısı olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler karşılaştırılırken Ki kare testi kullanılmıştır. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında, parametrik değişkenler için Student t test, nonparametrik değişkenler için Mann Whitney U test kullanılmıştır. P değerinin $<0,05$ olması anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

2016-2019 yılları arasında saptanan 675 dev nodüllü hastanın 226'sı (33,50%) opere edilmiştir. İki yüz yirmi altı hastada çap \geq 4 cm olan tiroid nodül sayısı 257'dir. Histopatolojik incelemede bu nodüllerin 37'si (14,40%) malign, 220'si (85,60%) benigni. Histopatolojisi benign ve malign çıkan dev nodüllerin preoperatif ultrasondaki boyut ve volümlerine göre karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir. Buna göre malign ve benign nodüllerin boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 1. Benign ve malign tiroid nodüllerinin çap ve volüm karşılaştırması

	Benign	Malign	p
Anteroposterior (AP) çap (mm)(ortanca)	27,30 (11,20-57,80)	28,60 (18,40-46,20)	0,220
Transvers(T) çap (mm)(ortanca)	42,40 (22,60-78,80)	39,80 (25,90-72,90)	0,440
Longitudinal çap (mm)(ortanca)	50,50 (37,30-100,60)	47,50 (40,10-82)	0,410
AP/T çap oranı (ortanca)	0,64 (0,31-1,12)	0,69 (0,51-0,98)	0,055
Volüm (mm ³) (ortanca)	30,18 (8,60-171,90)	28,70 (12,27-143,60)	0,870

Benign çıkan hastaların yaş ortalaması $48,70 \pm 12,37$, malign çıkanların yaş

ortalaması $49,51 \pm 13,46$ idi ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,070$).

Histopatolojisi benign grupta ortanca TSH $0,85$ mU/L ($0,01-9,37$), malign çıkanlarda $1,20$ mU/L ($0,01-5,64$) idi ve malign çıkanlarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,046$).

Benign hastalarda ortancası T₄ $1,19$ ng/dl ($0,08-1,77$) iken, malign grupta $1,24$ ($0,87-1,63$) idi ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,270$). Benign (%70,90) ve malign (%73) grupta kadınlar daha fazla olmakla beraber kadın/erkek oranı iki grup arasında benzerdi ($p=0,840$).

Benign grubun %12,30'unda malign grubun %9,40'ında anti-TPO pozitifliği ve antikör pozitifliği iki grup arasında benzerdi ($p=0,570$). Benign grubun %5,90'unda, malign grubun %9,40'unda anti-TG pozitifliği ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,412$). Benign grubun %31,21'inde malign grubun %24,31'inde preoperatif ultrasonda makrokalsifikasyon mevcuttu ve bu ultrasonografik özellik açısından gruplar arasında fark yoktu ($p=0,413$). Benign grupta dev nodüllerin %17'sinde, malign grupta ise %13,50'sinde halo mevcuttu ($p=0,641$). Benign grupta dev nodüllerin %15,60'unda, malign grupta %16,20'sinde mikrokalsifikasyon mevcuttu ($p=0,091$). Sitolojisi benign gelen 19 hastanın postoperatif histopatolojisi maligndi. Grupların preoperatif sitoloji sonuçlarının dağılımı Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Histopatoloji sonucu benign ve malign gelen nodüllerin preoperatif sitoloji sonuçlarının dağılımı

	Benign	Malign	Toplam
Nondiagnostik	66 (%84,60)	12 (%15,40)	78
Benign	144 (%88,30)	19 (%11,70)	163
ÖBA	9 (%75)	3 (%25)	12
Foliküler neoplazi	0 (%0)	1 (%100)	1
Malignite şüphesi	0 (%0)	1 (%100)	1
Malign	1 (%50)	1 (%50)	2
Toplam	220	37	257

ÖBA; önemi belirsiz atipi, bu tablo için p değeri $0,014$ 'dür.

Histopatolojisi malign gelen nodüllerin 20'si (%54,05) mikrokanser (<1 cm) idi. Hastaların ikisi papiller kanser benzeri nükleer yapılar oluşturan non-invaziv folliküler kanser (NIFTP), ikisi folliküler kanser geri kalanı ise klasik tipte papiller kanserdi.

Tartışma

Literatürde dev nodüllere yaklaşım tartışmalıdır. Dev nodül tanımlaması çalışmadan çalışmaya farklılık göstermekle birlikte genel olarak literatürde ≥ 4 cm nodüller bu isimle adlandırılmaktadır.¹¹ Bizim bu çalışmadaki amacımız opere edilen dev nodüllerde malignite oranını hesaplamak ve sitolojinin yanlış negatiflik oranını belirlemektir.

Literatürde nodül çapı ve malignite riski arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda

çalışma mevcuttur. Dev nodüllerde malignite oranı %7,8 ile 58,6 arasında değişmektedir.¹² Bu aralığın bu kadar geniş olmasının sebebi çalışma popülasyonlarının heterojen olması, merkezden merkeze operasyon endikasyonunun değişmesi ve hasta seçimindeki yanlılıklardır. Bizim çalışmamızda opere edilen dev nodüllerde malignite oranı %14,40 bulunmuştur. Çalışmaların büyük bir kısmında dev nodüllerde malignite oranı daha küçük çaptaki nodüllere benzer bulunurken,¹²⁻¹⁴ bir kısmında daha düşük^{15, 16} bir kısmında ise daha fazla olarak raporlanmıştır.^{17, 18} Yakın zamanda yapılmış 14 çalışmanın ele alındığı bir meta analizde <4 cm 16778 hastada malignite oranı ≥ 4 cm 4660 hasta ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (%19'a karşılık 20,9 p =0,87 %5 CI 0,62-1,22).¹¹

Tiroid nodüllerinde operasyon kararının en önemli belirleyicisi ultrason özellikleri ile birlikte altın standart olarak kabul edilen sitolojidir. Sitolojisi benign çıkan nodüllerde yanlış negatiflik oranı yaklaşık %3, sitoloji iki kez benign olanlarda ise sifıra yakındır. Dev nodüllerde sitolojinin güvenilirliğinin azalıp azalmadığına dair literatürde çelişkili yayınlar mevcuttur. Dev nodüller sitoloji benignse takip mi edilmeli yoksa sitoloji sonucundan bağımsız olarak opere mi edilmeli henüz netleştirilmemiştir. Bugüne kadar yapılmış geniş ölçekli çalışmalarda genel olarak sitolojinin yanlış negatiflik oranları %0-7 arasında değişmektedir.¹⁹ Bizim çalışmamızda sitolojisi benign olduğu halde histopatolojimalignçikan 19 hasta mevcuttur ve yanlış negatiflik oranı %11,65'dir. Bizim çalışmamıza benzer olarak Wharry ve arkadaşlarının çalışmasında yanlış negatiflik oranları büyük nodüllerde %13 saptanmıştır.²⁰İAB duyarlılığının 4 cm üzeri nodüllerde azaldığı tespit edilmiştir (p=0,006). Nodül çapı arttıkça duyarlılık azalmaktadır (p=0,042). Bu çalışmada otörlerde dev nodüllere tanısalm amaçlı lobektomin önerilebileceğini savunmuştur. Bizim çalışmamızdan elde edilen sonuçlar hasta sayısının az olması nedeniyle dikkatli değerlendirilmelidir. Bizim çalışmamızda sitolojisi yanlış negatif gelen 19 hastanın tümünün tümörü 1 cm altında olup mikrokarsinom olarak raporlanmıştır. Mikrokarsinomların yavaş seyirli olduğu göz önünde tutulacak olursa dev nodüllere rutin cerrahi önermek akılcı olmayacaktır. Bu çalışmada sitolojisi ÖBA gelen dev nodüllerin %25'i malign olarak raporlanmıştır. ÖBA'damalignite oranı %5-15 olmakla birlikte cerrahi serilerde bu oran %50'e çıkmaktadır^{15, 21} ve bizim sonuçlarımız da literatürle uyumludur. Her merkezin indetermine sitolojiler için kendi malignite oranlarını belirlemesi önemlidir. Çünkü bu veriler ışığında doktor kararını verecek, hastayı izleyecek ya da operasyona yönlendirecektir.

Bizim çalışmamızda ultrasonografik özellikler benign ve malign nodüllerde benzer çıkmıştır. İki grup arasında mikro/makro kalsifikasyon ve halo varlığı arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Ultrasonografinin tiroid nodüllerinde maligniteyi öngörmeye duyarlılığı farklı risk sınıflandırmalarına göre değişmekle birlikte ortalama %70'dir. Bu çalışmada ultrasonların farklı kişiler tarafından rapor edilmiş olması ve sonuçların eş zamanlı değil retrospektif olarak değerlendirilmiş olması kısıtlayıcı faktörlerdir.²²

Sonuç olarak dev nodüllerde cerrahi kararı verirken; sitoloji, ultrason özellikleri, bası semptomu ya da kozmetik problem varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Dev nodüllerde yanlış negatiflik oranları hafif artmıştır, bu nedenle takiplerde tekrarlayan biyopsiler yapmak veya örnek alırken nodülün farklı yerlerine ponksiyon yapmak olası maligniteyi atlama ihtimalini azaltabilir.

Kaynaklar

1. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest* 2009;39:699-706.
2. 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.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144:1941-1953.
4. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017;27:1341-1346.
5. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
6. Cibas ES, Baloch ZW, Fellegara G, et al. A prospective assessment defining the limitations of thyroid nodule pathologic evaluation. *Ann Intern Med* 2013;159:325-332.
7. Krauss EA, Mahon M, Fede JM, Zhang L. Application of the Bethesda Classification for Thyroid Fine-Needle Aspiration: Institutional Experience and Meta-analysis. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:1121-1131.
8. Kuru B, Gulcelik NE, Gulcelik MA, Dincer H. Predictive index for carcinoma of thyroid nodules and its integration with fine-needle aspiration cytology. *Head Neck* 2009;31:856-866.
9. Ucar AE, Sarikaya SM, Parlak O, Yalcin A. Effect of nodule size on the reliability of fine-needle aspiration biopsy in thyroid nodules. *Turk J Med Sci* 2014;44:1002-1009.
10. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, et al. Thyroid nodule size and prediction of cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:564-570.
11. Cipriani NA, White MG, Angelos P, Grogan RH. Large Cytologically Benign Thyroid Nodules Do Not Have High Rates of Malignancy or False-Negative Rates and Clinical Observation Should be Considered: A Meta-Analysis. *Thyroid* 2018.
12. Giles WH, Maclellan RA, Gawande AA, et al. False negative cytology in large thyroid nodules. *Ann Surg Oncol* 2015;22:152-157.
13. Khalife S, Bouhabel S, Forest VI, et al. The McGill Thyroid Nodule Score's (MTNS+) role in the investigation of thyroid nodules with benign ultrasound guided fine needle aspiration biopsies: a retrospective review. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;45:29.
14. Bohacek L, Milas M, Mitchell J, Siperstein A, Berber E. Diagnostic accuracy of surgeon-performed ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Ann Surg Oncol* 2012;19:45-51.
15. Albuja-Cruz MB, Goldfarb M, Gondek SS, Allan BJ, Lew JI. Reliability of fine-needle aspiration for thyroid nodules greater than or equal to 4 cm. *J Surg Res* 2013;181:6-10.
16. Cavallo A, Johnson DN, White MG, et al. Thyroid Nodule Size at Ultrasound as a Predictor of Malignancy and Final Pathologic Size. *Thyroid* 2017;27:641-650.
17. Ucler R, Usluogullari CA, Tam AA, et al. The diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for thyroid nodules three centimeters or larger in size. *Diagn Cytopathol* 2015;43:622-628.
18. Deveci MS, Deveci G, LiVolsi VA, Gupta PK, Baloch ZW. Concordance between thyroid nodule sizes measured by ultrasound and gross pathology examination: effect on patient management. *Diagn Cytopathol* 2007;35:579-583.
19. Koo DH, Song K, Kwon H, et al. Does Tumor Size Influence the Diagnostic Accuracy of Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology for Thyroid Nodules? *Int J Endocrinol* 2016;2016:3803647.
20. Wharry LI, McCoy KL, Stang MT, et al. Thyroid nodules (>/=4 cm): can ultrasound and cytology reliably exclude cancer? *World J Surg* 2014;38:614-621.
21. Cohen O, Zornitzki T, Yarkoni TR, et al. Follow-up of large thyroid nodules without surgery: Patient selection and long-term outcomes. *Head Neck* 2019;41:1696-1702.
22. Persichetti A, Di Stasio E, Guglielmi R, et al. Predictive Value of Malignancy of Thyroid Nodule Ultrasound Classification Systems: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1359-1368.