

Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Klinikopatolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

The Evaluation of Clinicopathologic Features of Differentiated Thyroid Cancers

Oya Topaloğlu¹, Hüsniye Başer¹, Ayşegül Aksoy Altınboğa², Serap Ulusoy³, Reyhan Ersoy¹, Bekir Çakır¹

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

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD

³Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Öz

Amaç: Diferansiye tiroid kanserinin (DTK) büyük çoğunluğunu papiller tiroid kanserleri (PTK) ve folliküler tiroid kanserleri (FTK) oluşturmaktadır. PTK varyantlarından olan folliküler varyant- PTK (FV-PTK) sıklığı son yıllarda artmaktadır. Ancak bu alt grup için klinikopatolojik, radyolojik ve sitolojik özelliklere ait literatür bilgisi kısıtlıdır. Bu çalışmada amaç, merkezimizde takip edilen FTK ve FV-PTK tanısı alan hastaların klinikopatolojik özelliklerin karşılaştırılması, preoperatif radyolojik ve sitolojik özellikler ile histopatolojik tümöral özellikler açısından bu iki grup arasında fark olup olmadığının araştırılmasıdır.

Materyal ve Metot: Bu retrospektif çalışmaya toplam 177 (144 FV-PTK ve 30 FTK) hasta dahil edildi. Her iki hasta grubunun preoperatif tiroid fonksiyon testleri, tiroid antikorları, nodüllerinin ultrasonografik ve sitolojik özellikleri, operasyon sonrası histopatolojik özellikleri karşılaştırıldı.

Bulgular: FV-PTK grubunda 23 (%16) erkek hasta, 121 (%84) kadın hasta var iken, FTK grubunda 11 (%36,70) erkek 19 (%63,30) kadın hasta mevcut olup erkek hastaların sayısı FTK grubunda istatistiksel olarak anlamlı derece fazla idi ($p=0,009$). Preoperatif ultrasonografik özellikler karşılaştırıldığında FTK grubundaki nodüllerin longitudinal çapı ve volümü FV-PTK grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyüktü (sırası ile $p=0,007$ ve $p=0,005$). Ultrasonografik diğer özelliklerden açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. Her iki gruptaki nodüllerin preoperatif sitoloji sonuçları Bethesda sınıflamasına göre karşılaştırıldığında folliküler neoplazi/folliküler neoplazi şüphesi (FN/FNŞ) sitoloji sonucu FTK grubunda istatistiksel olarak anlamlı derece daha fazlaydı (%15,80'e karşılık %5,30, $p=0,017$). Histopatolojideki tümöral özellikler değerlendirildiğinde FTK grubunda tümör çapı, FV-PTK grubundan istatistiksel olarak anlamlı derece daha büyüktü (median tümör çapı 25 mm'e karşılık 14,5 mm, $p < 0,001$). Kapsüler invazyon ve vasküler invazyon görülme oranı FTK grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı ($p < 0,001$).

Sonuç: FV-PTK, PTK'nın sık görülen bir alt grubudur. Literatür verilerine göre klinik özelliklerinin klasik tip PTK ile FTK arasında olduğu belirtilmektedir. Diğer DTK'lar içerisinde FV-PTK'nın klinikopatolojik davranışı ileri çalışmalarla daha net bir şekilde tanımlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Folliküler varyant papiller tiroid kanseri, folliküler tiroid kanseri, ultrasonografi, sitoloji, tümör özellikleri

Abstract

Objectives: Papillary thyroid cancer (PTC) and follicular thyroid cancer (FTC) constitute most of the differentiated thyroid cancers (DTC). Frequency of follicular variant (FV)PTC, a variant of PTC, has been increasing in recent years. However, the data concerning clinicopathologic, radiologic, and cytologic features of this subtype are limited in the literature. The aim of this study was to compare the clinicopathologic features of patients who were diagnosed and followed-up as FTC and FV-PTC in our institution, and also to investigate if there are differences between two groups in the preoperative radiologic, cytologic characteristics, and histopathologic tumoral features.

Materials and Methods: Totally 177 (144 FV-PTC and 30 FTC) patients were included in this retrospective study. Preoperative thyroid function tests, thyroid antibodies, ultrasonographic and cytologic features of nodules, postoperative histopathologic features of both groups were compared.

Results: FV-PTC group had 23 (16%) male and 121 (84%) female patients, FTC group had 11 (36.70%) male and 19 (63.30%) female patients. FTC group had significantly higher male patients ($p=0.009$).

When preoperative ultrasonographic features were compared, we found that longitudinal diameters and

volume of nodules were significantly higher in the FTC group (respectively, $p=0.007$ and $p=0.005$). There were no significant differences according to other ultrasonographic features. In comparison to preoperative nodular cytological results according to the Bethesda classification, follicular neoplasia/suspicious for follicular neoplasia (FN/SFN) cytology was found higher in FTC group compared to FV-PTC (15.80% vs 5.30%, $p=0.017$). In the evaluation of histopathological tumoral features, tumor diameter was detected higher in the FTC group (median tumor diameter; 25 mm vs 14.5 mm, $p < 0.001$). Capsular invasion and vascular invasion were significantly high in the FTC group (respectively, $p < 0.001$ and $p < 0.001$).

Conclusion: FV-PTC is a commonly seen subtype of the PTC. It has been reported that clinical feature of FV-PTC is between classical type PTC and FTC in the literature. Clinicopathologic behaviour of FV-PTC among the other differentiated thyroid cancers can be determined clearly with the further studies.

Key words: Follicular variant of papillary thyroid cancer, follicular thyroid cancer, ultrasound, cytology, tumoral features

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Oya Topaloğlu

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

e-posta: oyasude@gmail.com

Geliş Tarihi: 31.07.2018

Kabul Tarihi: 07.09.2018

Giriş

Tiroid kanserleri, endokrin sistemin en sık rastlanılan kanserleridir. Diferansiye tiroid kanseri olan hastalarda en sık görülen klinik prezentasyon tiroid nodülüdür. Son yıllarda ultrasonografinin (USG) yaygın olarak kullanılmasına bağlı olarak insidental tiroid nodüllerinin sıklığı artmaktadır.¹ 50 yaş üstü insanların %50'sinde tiroid nodülü saptandığı bildirilmektedir. Giderek artan sıklığı nedeniyle aile hekimlerinin tiroid nodüllerinin yönetiminde (değerlendirme, takip, gereğinde sevk ve geri dönen hastanın postoperatif takibi dahil) daha fazla rol almaları kaçınılmazdır. Çoğunlukla benign olmakla birlikte nodüllerin %7-15'inde malignite riski mevcuttur.² Malignansinin saptanmasında tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) altın standart yöntemdir.

Papiller ve folliküler tiroid kanserleri içeren diferansiye tiroid kanserleri (DTK) tüm tiroid kanserlerinin >%90'dan fazla kısmını oluşturmaktadır.³ Son yıllarda DTK insidansı tüm dünyada hızlı bir artış göstermiş olup önceki insidansının 3 katına çıkmıştır.⁴ Bu artışın daha çok papiller tiroid kanserinde (PTK) görüldüğü, folliküler tiroid kanseri (FTK) insidansının stabil kaldığı hatta azaldığı belirtilmektedir.⁴⁻⁶ FTK, histolojik olarak en sık görülen DTK olan PTK'den sonra ikinci sırada yer almaktadır. "Surveillance, Epidemiology ve and End Results" (SEER) Program verilerine göre 1980-2009 yılları arasında FTK insidansı 100000 kadın yılı için 1.19, 100000 erkek yılı için 0.55 iken, PTK insidansı 100000 kadın ve erkek yılı için sırası ile 9,21 ve 3,10 olarak rapor edilmiştir.⁷

1950 ve 1960'lı yıllarda PTK ve FTK histolojik tanımlamaları baskın olan papiller veya folliküler büyüme paternine dayanılarak yapıldı ve o dönemde FTK patolojik olarak en sık görülen alt gruptu.⁸ 1977 yılında Chem ve Rosai folliküler varyant PTK (FV-PTK) tanımlamasını yaptılar ve PTK'nin karsinom olarak tanımlanması için baskın olarak folliküler patern olmasına bakılmaksızın nükleer morfolojik değişikliklerin en önemli tanısal kriter olduğunu belirttiler.⁹ Bu tanımlamadan sonra daha önce FTK tanısı alan birçok karsinom vakası FV-PTK tanısı aldı ve böylece PTK olgularının sayısı

FTK'nin önüne geçmeye başladı. Verkooijen ve ark.ları 1970-80 yılları arasında FTK olarak sınıflandırılan patoloji preparatlarının tekrar değerlendirilmesi sonrası bu hastaların %45'inin PTK olarak sınıflandırıldığını belirtti.¹⁰ FV-PTK'inin sonlanımları FTK'ine göre daha iyi olduğu için bu yeniden sınıflandırma rekürrensiz ve kanser spesifik sağkalımda iyileşmelere neden oldu.¹¹

Bu iki farklı DTK alt tipinin klinikopatolojik bulguları, yayılım şekilleri, metastaz yerleri birbirinden farklı olduğu gibi, USG özellikleri de birbirinden farklıdır. Son yıllarda noninvaziv bir yöntem olan USG kullanılarak malignite özellikle de PTK önceden tahmin edilmeye çalışılmaktadır. Malignansi için risk artışı ile ilişkili USG özellikleri mikrokalsifikasyon varlığı, nodülün çevre tiroid dokusu ya da kas dokusuna göre daha hipoeoik görünümünün olması, düzensiz sınırlı olması (infiltratif, mikrobüle veya spiküle olması) ve transvers incelemede nodülün yüksekliğinin genişliğinden daha fazla olmasıdır.¹²

Bu çalışmada amaç, merkezimizde takip edilen ve opere edilerek FTK ve FV-PTK tanısı olan hastalardaki klinikopatolojik özelliklerin karşılaştırılması ve preoperatif değerlendirmelerdeki radyolojik ve sitolojik özellikler açısından bu iki grup DTK arasında fark olup olmadığının araştırılmasıdır.

Materyal ve Metot

Bizim merkezimizde 2007-2014 yılları arasında tiroidektomi operasyonu olan toplam 2870 hasta analiz edildi. Malign histopatoloji sonucu olan 1014 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Bu çalışmaya toplam 177 hasta dahil edildi. Histopatolojik değerlendirmede 177 hastanın 144'ünde FV-PTK ve 30 tanesinde FTK mevcuttu. PTK'nın diğer varyantlarını (örneğin; klasik varyant, onkositik varyant, uzun hücreli varyant, diffüz sklerozan varyant ve diğerleri) içeren hastalar, medüller tiroid kanseri, az diferansiye tiroid kanseri ve malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca histopatoloji raporları yetersiz olan veya klinik verileri eksik olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların demografik özellikleri, preoperatif tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri kaydedildi. Nodülün preoperatif USG özellikleri ve İİAB sonuçları değerlendirildi. Bu özellikler açısından FV-PTK ve FTK hastaları arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

Preoperatif işlemler ve değerlendirmeler (Histopatoloji, laboratuvar, İİAB ve USG)

Histopatoloji

PTK histopatoloji tanısı, düzensiz kontürü olan irileşmiş ve elonge nükleus varlığı, intranükleer sitoplazmik psödoinklüzyonlar, nükleer yarıklanma, kromatinin periferik toplanmasına bağlı nükleer değişikliklerin varlığına göre konuldu. FV-PTK tanısı, follikülerin tamamında veya hemen hemen tamamında çevresinde PTK nükleer özelliklerini içeren hücrelerin bulunmasına dayanılarak yapıldı. FTK tanısı, PTK'nın nükleer özellikleri olmaksızın folliküler hücre diferansiasyonu gösteren, kapsüller ve/veya vasküler invazyonun olduğu malign epitelyal tümör varlığı ile konuldu. Tümörün çapı, lenf nodu metastazı, kapsüler invazyon, ekstratiroidal invazyon ve vasküler invazyon olup olmaması gibi tümör özellikleri değerlendirildi.

Laboratuvar

Tüm hasta grubunun serum tirotropin (TSH) (normal aralık; 0,4-4,0 µIU/mL), serbest tiroksin (sT₄) (normal aralık; 0,61-1,12 ng/dL), serbest triiodotironin (sT₃) (normal aralık; 1,57-4,71 pg/mL) düzeyleri operasyon öncesi 3 aylık dönem içerisinde değerlendirildi. Serum TSH, sT₃, sT₄, anti-tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPOAb) ve anti-tiroglobulin antikoru (anti-TgAb) seviyeleri kemiluminesans metodlar (Immulite 2000, Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA, USA ve UniCel DXI 800, Beckman Coulter, Brea, CA) kullanılarak ölçüldü. Anti-TPOAb normal değeri <10 U/mL ve anti-TgAb normal değeri <30 U/mL olarak alındı ve tiroid antikor düzeyleri üst limitin üzerinde olan hastalar antikor pozitif olarak kabul edildi. TSH düzeyi >4,0 µIU/mL olan hastalar ve Levotiroksin tedavisi kullanan hastalar hipotiroid, TSH düzeyi <0,4 µIU/mL olan ya da antitiroid tedavi kullanan hastalar hipertroid olarak tanımlandı. Herhangi bir tiroid ilacı kullanmaz iken TSH düzeyleri normal olan hastalar ötiroid olarak kabul edildi.

İnce İğne Aspirasyon Biopsisi

Boyutu >1 cm üzerindeki tüm nodüllere ve boyutu ≤1 cm olup en azından 1 şüpheli USG bulgusu olan nodüllere İİAB yapıldı. İİAB USG eşliğinde (Logic Pro 200 GE ve 7.5 mHz prob; Kyunggigo, Kore) 27 gauge iğne ve 20 mL'lik enjektör kullanılarak yapıldı. İİAB sonuçları Bethesda klasifikasyon sistemine göre nondiagnostik, benign, önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz folliküler lezyon (ÖBA/ÖBFL), folliküler neoplazi/folliküler neoplazi kuşkusunu (FN/FNK), malignite şüphesi ve malign olarak gruplandırıldı.¹³ Farklı zamanlarda yapılan 3 biopsi sonucu yetersiz olan nodüller nondiagnostik olarak kabul edildi. İşlemden önce tüm hastalardan imzalı bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Ultrasonografi

Ultrasonografik değerlendirme tecrübeli bir endokrinolog tarafından yüzeysel prob (LA 523 13-4 model, 5.5-12.5 mHz) ve Esaote renkli dopler USG (796FDII model; MAG Technology Co.Ltd., Yung-Ho City, Taipei, Taiwan) kullanılarak yapıldı. Tiroid bez parankimi homojen ve heterojen olarak rapor edildi. Nodüllerin boyutu, hacmi, ekojenitesi, yapısı, çevre düzeni, mikrokalsifikasyon ve makrokalsifikasyon varlığı, periferik halo varlığı ve nodülün kanlanması kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 15.0 software paketi (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Normallik Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Sayısal değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri için ortalama ±standart sapma veya ortanca (minimum; maksimum) değerlerinden uygun olan verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak değerlendirildi. Kategorik verilerin genel gruplarda karşılaştırılmasında Pearson ki kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin genel gruplarda karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve bağımsız iki örnek t testinden uygun olan test sonucu verildi. Cinsiyetten etkilendiği klinik olarak öngörülen sayısal değişkenlerin grup karşılaştırılmalarında Quade, D tarafından önerilen "Rank analysis of covariance" yöntemi (Kaynak: Quade, D. (1967), "Rank analysis of covariance", Journal of American Statistical Association 62(320), 1187-1200) ve kategorik değişkenlerde ise logistik regresyon modelden yararlanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 144 FV-PTK hastası ve 30 FTK hastası dahil edildi. FV-PTK grubunda 23 (%16) erkek hasta, 121 (%84) kadın hasta var iken, FTK grubunda hastaların 11 (%36,70)'i erkek 19 (%63,30)'u kadındı ve erkek hastaların sayısı FTK grubunda istatistiksel olarak anlamlı derece fazla idi ($p=0,009$). Gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,988$). Hipertiroid hastaların sayısı FTK grubunda FV-PTK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece daha fazlaydı (%33'e karşılık %8,30) ($p < 0,001$). Preoperatif dönemde bakılan TSH ve sT₃ düzeyleri açısından gruplar arasında fark yok iken ($p=0,871$ ve $p=0,622$), sT₄ düzeyi FTK grubunda daha düşüktü ($p=0,001$). FV-PTK grubunda 120 hastada, FK grubunda 23 hasta tiroid otoantikör düzeyleri ölçülmüştü ve anti-TPO antikör ve anti-TG antikör pozitifliği açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 1).

Tablo 1. Folliküler varyant papiller tiroid karsinomu ve folliküler tiroid karsinomu olan hastaların demografik ve laboratuvar verileri

	FV-PTK (n=144)	FTK (n=30)	P
Yaş (yıl)	48,06±12,74	48,06±13,77	0,988
Cinsiyet (n, %)			
E	23 (16)	11 (36,70)	0,009
K	121 (84)	19 (63,30)	
Tiroid fonksiyonu (n, %)			
Ötiroid	120 (83,30)	19 (63,30)	<0,001
Hipotiroid	12 (8,30)	1 (3,30)	
Hipertiroid	12 (8,30)	10 (33,30)	
TSH (µIU/mL)	1,41 (0,01-24,00)	1,34 (0,02-21,00)	0,871
sT ₃ (pg/mL)	3,20 (1,03-4,98)	3,38 (1,90-5,19)	0,622
sT ₄ (ng/dl)	1,18 (0,61-2,03)	1,0 (0,26-1,46)	0,001
	n=120	n=23	
Anti-TPOAb pozitifliği (n, %)	29 (24,20)	7 (30,40)	0,526
Anti-TgAb pozitifliği (n, %)	24 (20,00)	4 (17,40)	0,826

FV-PTK: Folliküler varyant papiller tiroid karsinomu, FTK: Folliküler tiroid karsinomu, E: Erkek, K: Kadın, TSH: Tiroid stimulan hormon, sT₃: Serbest triiyodotironin, sT₄: Serbest tetraiyodotironin, anti-TPOAb: anti-tiroid peroksidaz antikoru, anti-TgAb: anti-tiroglobulin antikoru

FV-PTK grubunda 133 nodülün ve FTK grubunda 27 nodülün USG özellikleri karşılaştırıldı. FTK grubundaki nodüllerin longitudinal çapı ve volümü FV-PTK grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyüktü ($p=0,007$ ve $p=0,005$). Nodül yapısı, ekojenite, mikrokalsifikasyon ve makrokalsifikasyon varlığı ile periferik vaskülarizasyon açısından her iki gruptaki nodüller arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. Hipoekoik halo FV-PTK grubundaki nodüllerde FTK grubuna göre daha az oranda izlendi ($p=0,029$). İrregüler kenar özelliği ise FV-PTK grubundaki nodüllerde FTK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece daha fazlaydı

($p=0,012$). Anlamli olan parametreler (nodül longitudinal çapı, nodül volümü, hipoekoik halo ve irregüler kenar varlığı) cinsiyete göre düzeltildiğinde anlamlılığın devam ettiğı görüldü (sırası ile; $p=0,010$, $p=0,010$, $p=0,032$ ve $p=0,045$) (Tablo 2).

Tablo 2. Folliküler varyant papiller tiroid karsinomu ve folliküler tiroid karsinomu olan hastaların ultrasonografik özellikleri

	FV-PTK n=133	FTK n=27	P	Cinsiyete göre düzeltilmiş P
Nodül longitudinal çapı (mm)	19,2 (4,0-82,30)	27,7 (8,1-84,90)	0,007	0,010
Nodül volümü (mL)	1,87 (0,14-82,24)	6,61 (0,27-54,17)	0,005	0,010
Nodül yapısı (n, %)				
Solid	130 (97,7)	27 (100)	0,439	0,999
Kistik	3 (2,30)	0		
Ekojenite (n, %)				
İzoekoik	62 (46,60)	12 (44,40)	0,889	0,925
Hipoekoik	18 (13,50)	3 (11,10)		
İzoekoik+ Hipoekoik	53 (39,90)	12 (44,40)		
Mikrokalsifikasyon (n, %)	54 (40,60)	10 (37,00)	0,932	0,853
Makrokalsifikasyon (n, %)	43 (32,30)	8 (29,60)	0,955	0,914
Hipoekoik halo (n, %)	48 (36,10)	15 (55,60)	0,029	0,032
İrregüler kenar (n, %)	70 (52,60)	6 (22,20)	0,012	0,045
Periferel vaskülarizasyon (n, %)	21 (15,80)	2 (7,40)	0,588	0,317

FV-PTK: Folliküler varyant papiller tiroid karsinomu, FTK: Folliküler tiroid karsinomu

Her iki gruptaki nodüllerin preoperatif sitoloji sonuçları karşılaştırıldığında yetersiz sitoloji, benign, ÖBA/ÖBFL, malignite şüphesi ve malign sitoloji sonuçları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmezken, FN/FNK sitoloji sonucu FTK grubunda istatistiksel olarak anlamlı derece daha fazlaydı (%15,80'e karşılık %5,30, $p=0,017$). İki grup arasında FN/FNK sitoloji sonucu açısından cinsiyete göre düzeltme yapıldığında yine istatistiksel anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,029$) (Tablo 3).

FTK grubunda tümör çapı, FV-PTK grubundan istatistiksel olarak anlamlı derece daha büyüktü (median tümör çapı 25 mm'e karşılık 14,50 mm, $p<0,001$). Gruplar arasında lenf nodu metastazı ve ekstratiroidal invazyon açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,173$ ve $p=0,101$). Kapsüler invazyon ve vasküler invazyon görülme oranı FTK grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,001$ ve $p<0,001$). FV-PTK grubunda 126 (%87,50) hasta radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi alırken, FTK grubunda 21 (%70) hastanın RAİ tedavisi aldığı görüldü. RAİ tedavisi alan hasta sayısı açısından gruplar arasında farklılık izlenmedi ($p=0,121$). Ortalanca RAİ tedavisi

dozu FTK grubunda FV-PTK grubuna göre daha fazlaydı ($p < 0,001$). Cinsiyete göre düzeltme yapıldığında anlamlı parametrelerin (tümör çapı, kapsüler invazyon, vasküler invazyon ve RAİ ablasyon dozu) istatistiksel anlamlılığının devam ettiği görüldü (sırası ile $p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$) (Tablo 4).

Tablo 3. Folliküler varyant papiller tiroid karsinomu ve folliküler tiroid karsinomu olan hastaların sitoloji sonuçları

	FV-PTK (n=133)	FTK (n=27)	P	Cinsiyete göre düzeltilmiş p
Yetersiz sitoloji (n, %)	26 (19,50)	2 (7,40)	0,130	0,213
Benign (n, %)	40 (30,10)	11 (40,70)	0,278	0,411
ÖBA/ÖBFL (n, %)	30 (22,60)	7 (25,90)	0,705	0,924
FN/FNK (n, %)	7 (5,30)	5 (15,80)	0,017	0,029
Malignite şüphesi (n, %)	21 (15,80)	2 (7,40)	0,258	0,338
Malign (n, %)	9 (6,80)	0	0,164	0,999

FV-PTK: Folliküler varyant papiller tiroid karsinomu, FTK: Folliküler tiroid karsinomu, ÖBA/ÖBFL: Önemi belirsiz atipi/ önemi belirsiz folliküler lezyon, FN/FNK: *Folliküler neoplazi/folliküler neoplazi kuşkusu*

Tablo 4. Folliküler varyant papiller tiroid karsinomu ve folliküler tiroid karsinomu olan hastaların klinikopatolojik özellikleri

	FV-PTK (n=144)	FTK (n=30)	p	Cinsiyete göre düzeltilmiş p
Tümör çapı (mm)	14,5 (2,0– 80,00)	25,0 (4,0– 90,00)	<0,001	0,001
Lenf nodu metastazı (n, %)	9 (6,30)	0	0,173	0,999
Kapsüler invazyon (n, %)	36 (25)	28 (93,30)	<0,001	<0,001
Ekstratiroidal invazyon (n, %)	12 (8,30)	0	0,101	0,999
Vasküler invazyon (n, %)	5 (3,50)	9 (30,00)	<0,001	<0,001
RAİ Ablasyonu alan hasta (n, %)	126 (87,50)	21 (70)	0,121	0,130
RAİ Ablasyon dozu (mCi)	100 (75–200)	150 (100–150)	<0,001	<0,001

FV-PTK: Folliküler varyant papiller tiroid karsinomu, FTK: Folliküler tiroid karsinomu, RAİ: Radyoaktif iyot

Tartışma

Tiroid kanserlerinin yaklaşık olarak %90'ını DTK oluşturmakta olup baskın histoloji göz önüne alındığında genellikle PTK veya FTK olarak sınıflandırılır.¹⁴ Son yıllarda sadece PTK'ların %50'sinin klasik varyant olduğu geri kalan %50'sini ise diğer histolojik varyantların oluşturduğu gösterilmiştir.^{15,16} PTK varyantı olan FV-PTK tanısı son yıllarda hızlı bir şekilde artmaktadır. FV-PTK tüm PTK olgularının ortalama %9-22.5'ünü oluşturmakla birlikte PTK'ların %41'ini oluşturduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.¹⁶⁻¹⁸ Bu retrospektif çalışmada, sıklığı artan, ancak literatür bilgisi ve klinik özellikleri tam bilinmeyen 144 FV-PTK hastası ile 30 FTK hastasının demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, preoperatif nodüllerinin ultrasonografik ve sitolojik özellikleri ve son olarak da her iki hasta grubunun tümör özellikleri karşılaştırıldı.

Tiroid karsinomu vakalarının hemen hemen tamamına yakını tiroid nodülü ile prezente olmaktadır. Tiroid nodülünün sonografik özellikleri malignansi tanısında önemlidir. Sonografik özellikler açısından konvansiyonel PTK ile FV-PTK arasında farklılık olup olmadığı daha önceden araştırılmıştır. Hughes ve ark.larının yaptığı bir çalışmada 48 konvansiyonel PTK hastasının preoperatif USG özellikleri 31 FV-PTK hastası ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada FV-PTK hastalarında herhangi bir kalsifikasyon, mikrokalsifikasyon ve düzensiz veya lobüle kenar özelliklerinin istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu, ancak hipoekojenite, uzunluğunun genişliğinden büyük olması, halo varlığı açısından gruplar arasında fark olmadığı rapor edilmiştir.¹⁹ Bu nedenle FV-PTK tanısında tek başına USG özelliklerine güvenilemeyeceği belirtilmiştir. Kim ve ark.larının yaptığı başka bir çalışmada da benzer sonuçları rapor edilmiştir. Bu çalışmada otörler, konvansiyonel PTK hastalarında mikrokalsifikasyon, uzunluğun genişlikten fazla olması, spiküle kenar varlığı ve belirgin hipoekojenitenin FV-PTK vakalarına göre daha fazla olduğunu belirtmiştir.²⁰ Şüpheli USG özellikleri PTK vakaları üzerinden geliştirilmiştir. Folliküler neoplazi olan hastalarda yapılan bir çalışmada Amerikan Tiroid Birliği (ATA)'nin kılavuzlarında yer alan yüksek risk paterninin beklenenden daha düşük olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle folliküler patern olan hastaların USG özelliklerinin PTK'lardan farklı olduğu ileri sürülmüştür.²¹ Bizim çalışmamızda USG özellikleri her iki grupta karşılaştırıldığında FV-PTK vakalarında nodül kenarının düzensiz oluşu daha fazla ve hipoekoik halo daha az oranlarda tespit edildi, diğer özellikler açısından gruplar arasında farklılık mevcut değildi.

Değişik tiroid kanserlerinde cinsiyet ve tanı anındaki hasta yaşı açısından farklılık olup olmadığı da daha önceki çalışmalarda araştırılmıştır. FTK açısından >60 yaşında olma durumunda görece risk (RR) 3,98 olarak, < 20 yaş durumunda da RR başka bir çalışmada yine 3,98 olarak rapor edilmiştir.^{22,23} Erkek cinsiyet açısından bakıldığında FTK için Odds oranı (OR) 8.036 olarak rapor eden çalışmalar olduğu gibi folliküler adenom ve karsinom ayırımında cinsiyet farklılığı olmadığını (RR: 1.49) bildiren çalışmalar da mevcuttur.^{22,24} Yu ve ark.larının yaptığı toplum bazlı bir çalışmada 10740 FV-PTK vakası 21796 klasik tip PTK ve 3958 FTK vakası ile karşılaştırılmıştır. Tanı yaşı ve cinsiyet dağılımı açısından her 3 grubun da benzer özellikte olduğu görülmüştür (tanı yaşı ve kadın cinsiyet sırası ile FV-PTK'da 46 yaş, %78 kadın; klasik PTK'da 44 yaş, %76 kadın; FTK'da 48 yaş, %73 kadın).²⁵ Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olacak şekilde ortalama tanı anında yaş 48 olup,

erkek cinsiyet oranı FTK olan hasta grubunda anlamlı olacak şekilde daha yüksek tespit edildi.

2009 yılında tanımlanan tiroid sitopatoloji raporlama sistemi Bethesda sistemine göre folliküler lezyonları sınıflamak için iki farklı kategori tanımlanmıştır; kategori 3 (ÖBA/ÖBFL) ve kategori 4 (FN/FNK).¹³ Kategori 3 lezyonlar için tahmini malignansi riski %5-15 olup önerilen 3-6 ay sonra İİAB tekrarı iken, kategori 4 olan lezyonlarda risk %15-30 olup bu grup için önerilen tanısal lobektomi ve istmektomidir. Kategori 4 lezyonlar için ATA'nın son kılavuzunda malignite risk değerlendirilmesinde moleküler testlerin de kullanılabileceği belirtilmektedir.¹² Bizim çalışmamızda da beklendiği üzere Bethesda kategorilerinden kategori 4, FTK grubunda anlamlı olacak şekilde daha yüksek tespit edildi. Diğer kategoriler açısından her iki grup arasında fark mevcut değildi. Malignansi ayrımı açısından merkezimizde moleküler test yapılamadığı için bu açıdan değerlendirme yapılamadı.

Gerçekte yaş ve evreleri birbiri ile uyumlu olan PTK ve FTK hastalarının prognozları da birbiri ile benzer gibi görünmektedir.²⁶ FTK hastaları çoğunlukla tanı anında daha ileri yaşta ve daha ileri evrede olup, uzak metastaz olasılığı daha fazladır. Bu durumda birçok değişken önemlidir. Örneğin; ileri yaş, daha büyük tümör çapı, tümör evresi, anjioinvazyon, uzak metastaz, ekstratiroidal invazyon, tümör eksizyonunun tam olmaması bağımsız belirteçler olarak tanımlanmıştır.²⁷ Yu ve ark.larının çalışmasında FV-PTK, FTK ve klasik PTK hastalarını içeren üç farklı DTK grubunda tümör özellikleri değerlendirilmiştir.²⁵ Klasik PTK olgularında tümör çapı 2,6 cm iken FV-PTK'da $1,8 \pm 1,9$ cm FTK'da 3,7 cm olarak raporlanmıştır. FTK ile kıyaslandığında FV-PTK vakalarında ekstratiroidal yayılımın (%15'e karşılık %9) ve lenf nodu metastazının (%16'ya karşılık %2) istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha fazla olduğu belirtilmiştir ($p < 0.0001$). RAİ tedavisi alan hasta oranı aynı çalışmada FV-PTK için %56 iken FTK için %49'dur.²⁵ Bizim çalışmamızda da literatür verileri ile uyumlu olacak şekilde tümör çapı FTK grubunda daha büyük olarak tespit edildi. Beklendiği üzere FTK grubunda vasküler ve kapsüler invazyon daha fazla olarak bulundu ancak literatürle uyumsuz şekilde lenf nodu metastazı ve ekstratiroidal invazyon açısından iki grup arasında fark mevcut değildi. Bu durumun FTK hasta grubunda vaka sayımızın az olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. RAİ alan hasta oranının da literatürün aksine her iki grup için de daha fazla olduğu görüldü.

Bu çalışmanın bazı limitasyonları mevcuttur. Retrospektif bir çalışma olduğu için hastaların USG özellikleri, sitoloji bulguları ve histopatoloji analizleri dosyaları incelenerek yapıldı. Hastalığın seyrini değerlendirmede en önemli faktörlerden olan uzun süreli klinik takip verileri ile elde edilen tüm nedenlere bağlı ve hastalık spesifik sağkalım verileri bu çalışmada mevcut değildir. Bu sonuçlara göre klinik davranış ve uzun dönem sonlanım ile ilgili herhangi bir yorum yapılamamaktadır.

Sonuç olarak, FV-PTK, PTK'nın sık görülen bir alt grubudur ve son literatür verilerine göre de sıklığı gittikçe artmaktadır. Yine literatür bilgileri değerlendirildiğinde klinik özelliklerinin klasik tip PTK ile FTK arasında olduğu belirtilmektedir. Klinik davranışındaki farklılıklara rağmen uzun dönem bu hastaların takip sonuçlarının klasik tip PTK gibi gayet iyi olduğu bildirilmektedir. Ancak diğer bir DTK olan FTK ile karşılaştırma verileri kısıtlıdır. Bu sık görülen PTK alt grubunun klinik davranışının ve diğer sitolojik, ultrasonografik ve histopatolojik özelliklerinin

netleşmesi için farklı tiroid kanser grupları ile kıyaslandığı uzun dönem takip verilerinin de olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L, Hegedus L. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and work up. *Eur Thyroid J* 2014;3:154-63.
2. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-71.
3. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003;361:501-11.
4. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:317-22.
5. Gomez Segovia I, Gallowitsch HJ, Kresnik E, et al. Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma in Carinthia, Austria: 1984-2001. Histopathologic features and tumor classification of 734 cases under elevated general iodination of table salt since 1990: population-based age-stratified analysis on thyroid carcinoma incidence. *Thyroid* 2004;14:277-86.
6. Farahati J, Geling M, Mader U, et al. Changing trends of incidence and prognosis of thyroid carcinoma in lower Franconia, Germany, from 1981-1995. *Thyroid* 2004;14:141-7.
7. Aschebrook-Kilfoy B, Grogan RH, Ward MH, Kaplan E, Devesa SS. Follicular thyroid cancer incidence patterns in the United States, 1980-2009. *Thyroid* 2013;23:1015-21.
8. Tallini G, Tuttle RM, Ghossein RA. The history of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:15-22.
9. Chem KT, Rosai J. Follicular variant of thyroid papillary carcinoma: a clinicopathologic study of six cases. *Am J Surg Pathol* 1977;1:123-30.
10. Verkooijen HM, Fioretta G, Pache JC, et al. Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid cancer incidence in Geneva, Switzerland. *Cancer Causes Control* 2003;14(1):13-7.
11. Cipriani NA, Nagar S, Kaplan SP, et al. Follicular thyroid carcinoma: how have histologic diagnoses changed in the last half-century and what are the prognostic implications? *Thyroid* 2015;25:1209-16.
12. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients for 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.
13. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2009;19:1159-65.
14. Jossart GH, Clark OH. Well-differentiated thyroid cancer. *Curr Probl Surg* 1994;31:933-1012.
15. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam AK, Wan KY. Classical and follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a comparative study on clinicopathologic features and long-term outcome. *World J Surg* 2006;30:752-8.
16. Lam AK, Lo CY, Lam KS. Papillary carcinoma of thyroid: a 30-yr clinicopathological review of the histological variants. *Endocr Pathol* 2005;16:323-30.
17. Tielens ET, Sherman SI, Hruban RH, Ladenson PW. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study. *Cancer* 1994;73:424-31.
18. Zidan J, Karen D, Stein M, Rosenblatt E, Basher W, Kuten A. Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical features, prognostic factors, treatment, and survival. *Cancer* 2003;97:1181-5.
19. Hughes NM, Nae A, Barry J, Fitzgerald B, Feeley L, Sheahan P. Sonographic differences between conventional and follicular variant papillary thyroid carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:2907-13.
20. Kim DS, Kim JH, Na DG, et al. Sonographic features of follicular variant papillary thyroid carcinomas in comparison with conventional papillary thyroid carcinomas. *J Ultrasound Med* 2009;28:1685-92.
21. Merten MM, Castro MR, Zhang J, Durski J, Ryder M. Examining the role of preoperative positron emission tomography/computerized tomography in combination with ultrasonography in discriminating benign from malignant cytologically indeterminate thyroid nodules. *Thyroid* 2017;27:95-102.

22. Kim ES, Nam-Goong IS, Gong G, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Postoperative findings and risk for malignancy in thyroid nodules with cytological diagnosis of the so-called "follicular neoplasm". *Korean J Intern Med* 2003;18:94-7.
23. Ganly I, Ricarte Filho J, Eng S, et al. Genomic dissection of Hurthle cell carcinoma reveals a unique class of thyroid malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:962-72.
24. Lee SH, Baek JS, Lee JY, et al. Predictive factors of malignancy in thyroid nodules with a cytological diagnosis of follicular neoplasm. *Endocr Pathol* 2013;24:177-83.
25. Yu XM, Schneider DF, Levenson G, Chen H, Sippel RS. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma is a unique clinical entity: A population-based study of 10,740 cases. *Thyroid* 2013;23(10):1263-8.
26. Grani G, Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Follicular thyroid cancer and Hürthle cell carcinoma: challenges in diagnosis, treatment, and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; doi:10.1016/S2213-8587(17)30325-X.
27. Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. Differentiated thyroid cancer presenting with distant metastases: a population analysis over two decades. *World J Surg* 2013;37:1599-605.