

Graves' Hastalığına Sahip Olgularda Tiroid Maligniteleri

Thyroid Malignancies In Patients With Graves' Disease

Hasan Güçer

ÖZET

Amaç: Graves' hastalığı otoimmün bir tiroid hastalığıdır. Eş zamanlı primer tiroid maligniteleri ile Graves' hastalığı birlikteliği, giderek artan bir sıklıkta bildirilmektedir. Çalışmanın amacı laboratuvarımızda incelenen Graves' hastalığına sahip olguların tiroidektomi materyallerinde tiroid malignitesi sıklığını araştırmaktır.

Yöntemler: 2010-2016 yılları arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'na Graves' hastalığı nedeni ile gönderilen kırk (40) adet tiroidektomi materyaline ait preparat örnekleri yeniden incelendi.

Bulgular: Kırk adet tiroidektomi materyalinin 11 (%27,5) tanesinde malignite saptandı. Malignitelerin tümü papiller karsinomdu. Makroskopik ya da mikroskopik olarak nodüle sahip Graves hastalıklı olgularda malignite sıklığı, nodülü olmayan gruba göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Literatür ile uyumlu olarak, bu çalışmada da, Graves' hastalığında nodül varlığının malignite riskini artırdığı gösterilmiştir. Nodüle sahip Graves' hastaları klinik, radyolojik ve patolojik olarak dikkatli araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Graves' hastalığı, tiroid karsinomu, insidental

GİRİŞ

Graves' hastalığı (GH) otoimmün tiroid hastalığıdır. Tirotoksikoz ve guatr gibi tiroid bezini doğrudan ilgilendiren semptom ve bulgulara neden olurken tiroid dışı dokularda da oftalmopati, dermopati ve akropati gibi lezyonlar meydana getirir [1].

Hastalığın gelişiminde suçlanan başlıca molekül, tiroid stimüle edici hormon (TSH) benzeri

ABSTRACT

Objective: Graves' disease is an autoimmune thyroid disorder. Concurrent Graves' disease with primary thyroid malignancies has been reported at an increasing frequency. The aim of this study is to investigate the prevalence of primary thyroid malignancies among thyroidectomy specimens with Graves' disease examined in our department.

Methods: The slides of forty patients, which underwent thyroidectomy due to Graves' disease, were reevaluated in between 2010 to 2016.

Results: 11 of 40 thyroidectomy specimens (27.5%) had primary thyroid malignancy. All malignancies were papillary carcinoma. The prevalence of malignancy was significantly higher in cases of Graves' disease with macroscopic or microscopic nodule than in Graves' patients without nodule ($p<0.05$).

Conclusion: This study also showed that the Graves' disease with nodule had more risk of thyroid malignancy. The patients with concurrent Graves' disease and thyroid nodule should be carefully examined clinically, radiological, and pathologically for thyroid cancer.

Key words: Graves' disease, thyroid carcinoma, insidental

etkiye sahip olan ve TSH reseptörüne bağlanarak onu aktive eden TSH reseptör antikorudur (TSAb). TSAb'nun etkilediği folikül epitel hücreleri morfolojik olarak hiperplazik değişiklikler göstererek tiroid hormon sentezi ve salgılarını artırır. Hastalığın etiolojisinde, kesin olarak bilinmemekle birlikte, çevresel ve genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir [1].

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı Rize, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Hasan Güçer,

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı Rize, Türkiye

Email: hasan_gucer@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 21.06.2016, Kabul Tarihi / Accepted: 08.09.2016

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2016, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GH'da tiroid glandı diffüz olarak büyüyebileceği gibi, palpabl ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanabilen nodüller de barındırabilir [2-4]. GH zemininde klinik olarak aşikar ya da rastlantısal olarak saptanan tiroid kanserleri görülebilmektedir. Literatürdeki olgu serilerinde malignite insidansı %2-33,7 arasında değişmektedir. En sık saptanan malignite papiller karsinomdur [5-14].

Bu çalışmada, tiroidektomi ile tedavi edilmiş GH'na sahip olguların demografik verileri ile cerrahi patoloji materyallerinde gözlenen insidental tiroid karsinomu histolojik tipleri ve sıklıkları araştırılmıştır.

YÖNTEMLER

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'na 2010-2016 yılları arasında GH nedeni ile opere edilerek gönderilen 40 adet tiroidektomi materyalinin lamları arşivden çıkarılarak yeniden değerlendirildi. Olgular, nodül, lenfoid infiltrasyon, onkositik metaplazi, malignite varlığı ve histopatolojik varyantları açısından araştırıldı.

Olgulara ait, yaş, cinsiyet, makroskopik bulgular (tiroid ağırlığı), patolojik tanı ve ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçları, hastanenin otomasyon arşivinden ve patoloji raporlarından elde edildi. Çevre hastanelerden gönderilen tiroidektomi materyallerinin hastalarına ait TSAb düzeyleri öğrenilemediğinden ve hastanemizde opere edilen her hasta için TSAb düzeyi bilinmediğinden, TSAb düzeyi ve onun diğer parametreler ile olan ilişkisi çalışmaya dahil edilmedi. GH tanısı, klinik ve patolojik olarak belirlendi.

Makroskopik değerlendirme, tiroidektomi materyali 3-4 µm'lik dilimlerde kesilerek yapılmış ve nodül yapıları ile farklı renkteki alanlar mikroskopik inceleme için örneklenmişti. Özellikle göstermeyen parankim için, her beş gram başına 1 parça alınacak şekilde örnekleme yapılmıştı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 23.0 programı kullanılarak yapıldı (SPSS for Windows version 23.0, Chicago, IL, USA). İstatistiksel analizler için, Mann-Whitney U testi ve Pearson ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

GH'ları kendi aralarında, makroskopik ve/veya mikroskopik nodülün bulunduğu (Grup GN – 17 hasta) ve nodülün olmadığı (Grup G-23 hasta) gruplar ile malignitenin eşlik ettiği (Grup MG-11 hasta) ve malignitenin saptanmadığı (Grup BG-29 hasta) gruplara bölündü.

Olguların 17'si (%42,5) erkek, 23'ü (%57,5) kadındı (kadın/erkek oranı 1.4/1). Ortalama yaş $41,75 \pm 12,61$ (yaş dağılımı 19-67) idi. Ortalama yaş olarak grup GN ($47,76 \pm 11,76$) ile grup G ($37,80 \pm 11,52$) arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu ($p=0.008$). Grup MG için yaş ortalaması $40,36 \pm 13,42$, grup BG için ise $42,28 \pm 12,49$ 'du. Her iki grup arasında yaş ortalamaları için istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

GN grubunun %35,3' ünü (6/17) erkekler, %64,7' sini (11/17) kadınlar, G grubunun %47,8' ini (11/23) erkekler, %52,2' sini (12/23) kadınlar, MG grubunun %27,3' ünü (3/11) erkekler, %72,7' sini (8/11) kadınlar, BG grubunun ise %48,3' ünü (14/29) erkekler, %51,7' sini (15/29) kadınlar oluşturuyordu. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlılık yoktu.

Tiroidektomi materyallerinin ortalama ağırlığı $55,93 \pm 35,38$ gram (minimum 12 gram-maksimum 166 gram) olarak hesaplandı. Gruplar arasında ağırlık bakımından istatistiksel olarak bir ilişki izlenmedi.

Lenfositik tiroidit tüm olguların 32'sinde (%80) mevcuttu. Grup G'nin %78,3' ünde ($n=18$), grup GN'nin %82,4' ünde ($n=14$) ve grup MG'nin %81,8' inde ($n=9$) lenfositik tiroidit gözlemlendi. Lenfoid infiltrasyon, fokal lenfoid agregatlar ya da germinal merkezi belirgin lenfoid foliküller şeklinde idi. Multifokalitenin izlendiği 6 olgunun 4'ünde (%66,6) lenfositik infiltrasyon mevcuttu. Gruplar arasında lenfoid infiltrasyon bakımından istatistiksel olarak bir ilişki yoktu.

Olguların 17'sinde (%42,5) onkositik metaplazi izlendi. Grup GN olguları arasında onkositik metaplazi görülme sıklığı (%64,7), grup G'den (%26,1) daha fazlaydı ($p=0.024$).

Olguların klinikopatolojik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olguların klinikopatolojik özellikleri

	Toplam	Grup G	Grup GN	p	Grup MG	Grup BG	p
Toplam olgu	40	23	17		11	29	
Cinsiyet							
Erkek(%)	17 (%42,5)	11 (%47,8)	6 (%35,3)	0,639	3 (%27,3)	14 (%48,3)	0,297
Kadın(%)	23 (%57,5)	12 (%52,2)	11 (%64,7)		8 (%72,7)	15 (%51,7)	
Yaş	41,75±12,61 (19-67)	37,80±11,52 (19-62)	47,76±11,76 (25-67)	0,008	40,36±13,42 (23-60)	42,28±12,49 (19-67)	0,739
Tiroid ağırlığı (g)	55,93±35,38 (12-166)	58,30±33,20 (12-150)	52,71±38,95 (16-166)	0,396	53,27±37,58 (12-150)	56,93±35,15 (16-166)	0,739
Lenfositik Tiroidit							
VAR	32 (%80)	18 (%78,3)	14 (%82,4)	1	9 (%81,8)	23 (%79,3)	1
YOK	8 (%20)	5 (%21,7)	3 (%17,6)		2 (%18,2)	6 (%20,7)	
Onkositik metaplazi							
VAR	17 (%42,5)	6 (%26,1)	11 (%64,7)	0,024	4 (%36,4)	13 (%44,8)	0,730
YOK	23 (%57,5)	17 (%73,9)	6 (%35,3)		7 (%63,6)	16 (%55,2)	

G: Yalnızca Graves' hastalığına sahip olgular, GN: Graves' hastalığı ve nodül gelişimi gösteren olgular, MG: Malign odağın saptandığı Graves' hasta grubu, BG: Malign odağın eşlik etmediği Graves' hasta grubu

Operasyon öncesi grup G olgularından yalnızca 1'ine (%4,3), grup GN olgularından ise 4'üne (%23,5) ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) uygulandı. İİAB sonuçları, 2 olgu için benign sitoloji, 2 olgu için malignite şüpheli sitoloji, 1 olgu için ise foliküler neoplazm şüpheli sitoloji idi. İİAB sonu-

cu benign sitoloji olarak raporlanan bir olguda ise 0.2 cm boyutlu insidental foliküler varyant papiller mikrokarsinom odağı saptandı. İİAB uygulanan diğer olguların rezeksiyon materyallerinde maligniteye rastlanmadı.

Tablo 2. Malign olguların klinikopatolojik özellikleri

No	Cins	Yaş	Tümör tipi (Dominant tümör için)	Tümör çapı (cm)	Grup G/GN	ENK	İBP	Li	Vi - PNI	ETY	LN/ LNM
1	K	51	KVPMK	0,3	G	YOK	-	-	-	-	-
2	E	47	KVPTK	1,3	GN	PARSİYEL	+	+	-	-	+/-
3	K	43	KVPMK	0,2 - 0,05	GN	YOK	+	-	-	-	-
4	K	28	KVPMK	0,1 - 0,05	GN	YOK	-	-	-	-	-
5	K	53	KVPMK	0,5 - 0,5	GN	YOK	+	-	-	-	-
6	K	31	KVPMK	0,5 - 0,05	GN	YOK	+	-	-	-	+/+
7	E	25	FVPTK	4,5 - 0,3 - 0,2	GN	VAR	+	-	-	-	-
8	K	60	FVPMK	0,4	G	VAR	-	-	-	-	-
9	K	23	KVPMK	0,7	GN	VAR	-	-	-	-	-
10	K	29	KVPMK	0,2- 0,2	G	PARSİYEL	-	-	-	-	+/-
11	E	54	FVPMK	0,2	G	PARSİYEL	-	-	-	-	+/-

K: Kadın, E: Erkek, KVPMK: Klasik varyant papiller mikrokarsinom, KVPTK: Klasik varyant papiller karsinom, FVPMK: Foliküler varyant papiller mikrokarsinom, FVPTK: Foliküler varyant papiller karsinom, G: Yalnızca Graves' hastalığına sahip olgular, GN: Graves' hastalığı ve nodül gelişimi gösteren olgular, ENK: Enkapsülasyon, İBP: İnvaziv büyüme paterni, Li: Lenfatik invazyon, Vi: Vasküler invazyon, PNI: Perinöral invazyon, ETY: Ekstratiroidal yayılım, LN: Peritiroidal lenf nodu varlığı, LNM: Lenf nodu metastazi

Rezeksiyon materyallerinde 11 (%27,5) olguda malignite izlendi. İzlenen malignitelerin tamamı papiller karsinom idi. Histopatolojik alt tip olarak,

7 olguda klasik varyant papiller mikrokarsinom, 1 olguda klasik varyant papiller karsinom, 1 olguda foliküler varyant papiller karsinom ve 2 olgu-

da foliküler varyant papiller mikrokarsinom odağı görüldü. Malignite oranı, grup G içerisinde %17,4 (4 olgu) iken, grup GN içerisinde %41,2 (7 olgu) idi ($p<0.05$). Papiller karsinom odakları, 5 olguda sağ lobda, 5 olguda sol lobda ve 1 olguda da her iki lobda lokalize idi. Olgulara ait klinikopatolojik özellikler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Olguların tümü için uygulanan cerrahi yöntem total tiroidektomi idi. Operasyon öncesinde hastaların tümünde medikal (propiltiourasil veya metimazol) tedavi uygulanmıştı. Radyoaktif iyot tedavisi uygulanan hasta yoktu.

TARTIŞMA

Son zamanlarda tiroid kanseri insidansında dünya genelinde artış gözlenmektedir. Ultrasonografinin kullanımının yaygınlaşması ve ultrasonografi eşliğinde tiroid nodüllerine İİAB uygulanması, bu artışın sebepleri arasında başı çekmektedir [5]. Bununla birlikte, patoloji uzmanları arasında foliküler varyant papiller tiroid karsinomu için farkındalığın artması [15] ve tiroidektomi materyallerinden bol ve dikkatli örnekleme yapılması da sıklığın artışında rol oynamaktadır [7,10,16].

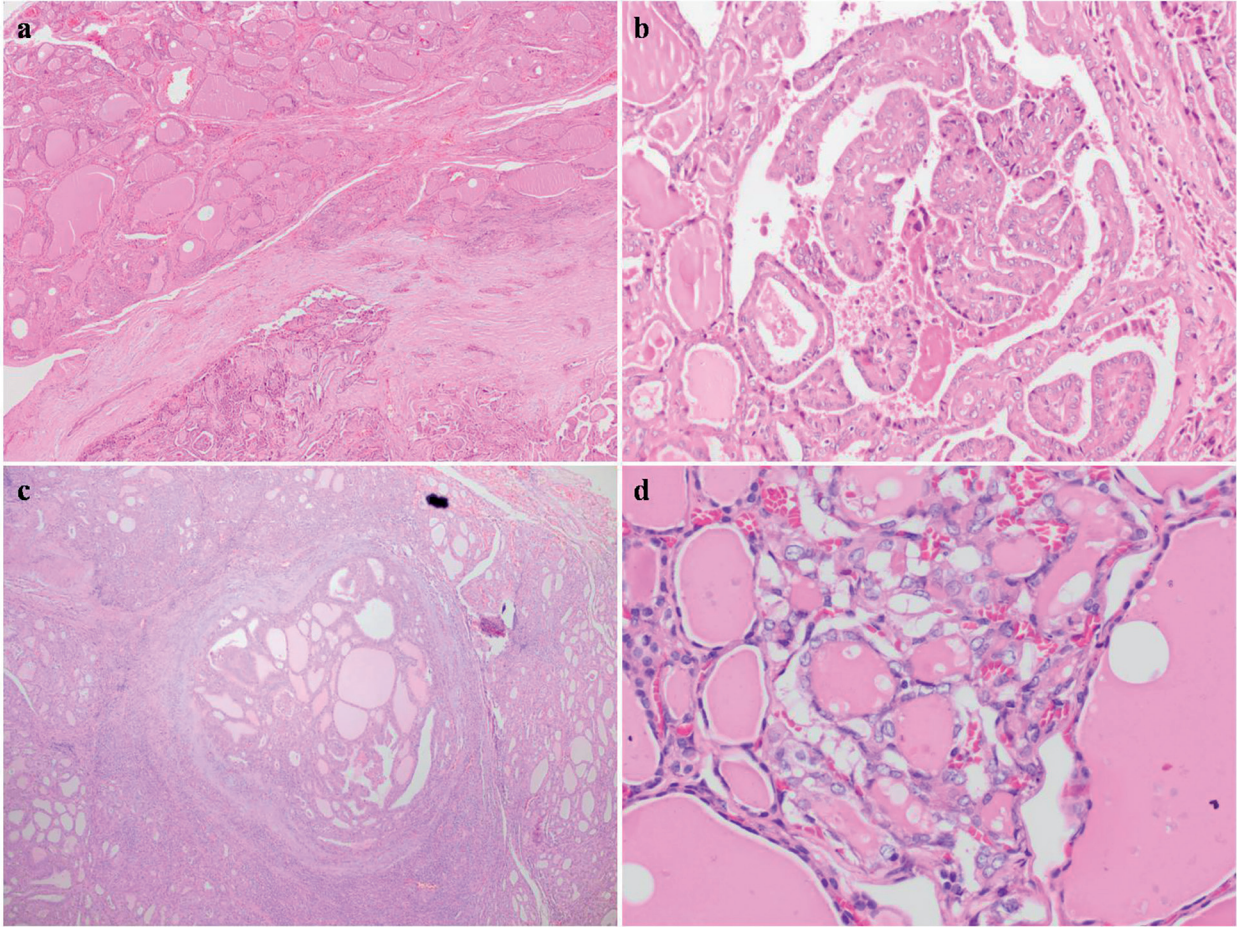
Sıklığı çalışmadan çalışmaya değişmekle beraber, GH'nda da eş zamanlı olarak tiroid kanseri görülebilmektedir[2-14,17-23]. Patogenezi net olarak anlaşılamamakla birlikte, GH gelişiminde esas rol oynayan ve tiroisitler üzerinde TSH benzeri etki yaparak onların prolifer olmalarını ve aktivitelerini artırmalarını sağlayan TSAB'ların, kanser gelişimini de tetiklediği yönündedir [24]. Bunu da, tümörün büyümesini sağlayarak, invazyon yeteneğini artırarak ve anjiyogenezi uyarak oluşturdukları ileri sürülmektedir [25]. GH ve tiroid kanseri birlikteliği, Boutzios ve ark. çalışmasında %33,7, Wei ve ark. serisinde ise %32 oranında bildirilmiştir[5, 14]. Konya'dan bildirilen bir seride ise malignite oranı %27,3'tür [26]. Çalışmamızda ise bu oran %27,5'tur. Bu oranlar, daha önce bildirilen diğer serilere göre oldukça yüksektir [2-4,6,13,18,20]. GH'nda malignite oranının bu serilerde yüksek olmasının sebebi, foliküler varyant papiller karsinom tanısı için farkındalığın oluşu ve tiroidektomi materyalinin ince dilimler halinde dikkatlice incelenmesi ve bolca örneklenmesi olabilir.

GH'nda en sık görülen tiroid malignitesi papiller karsinomdur [5, 14]. Daha nadir olmak üzere foliküler karsinom, az diferansiye karsinom [14], anaplastik karsinom [27] ve meduller karsinom [28] da görülebilir. GH'nda en sık rastlanan papiller karsinom varyantları, papiller mikrokarsinom ve klasik varyanttır [7, 14]. Papiller karsinom varyantları içerisinde en saldırgan biyolojik davranışa sahip olanlardan bir tanesi de tall cell varyanttır [5]. Papiller karsinomlu olgular içerisindeki sıklığı %1.3-12 arasında değişmektedir [29]. Boutzios ve ark. serisinde tall cell varyant papiller karsinom prevalansı %18 olarak bildirilmiştir [5]. Wei ve ark. bu oranı %6,1, Ergin ve ark. ise %7,2 olarak bildirmişlerdir [7,14]. Bu çalışmada da malign olguların tümü papiller karsinomdu. Olgularımızın hiçbirinde tall cell komponent ya da tall cell varyant papiller karsinom izlemedik. Dominant odaklar baz alındığında en sık görülen varyant, klasik varyant papiller mikrokarsinomdu (7 olgu, %63,6). Onu, sırasıyla, foliküler varyant papiller mikrokarsinom (2 olgu, %18,2), klasik varyant papiller karsinom (1 olgu, %9,1) ve foliküler varyant papiller karsinom (1 olgu, %9,1) izliyordu (Resim 1a-d).

Kronik inflamasyonun, inflamatuvar hücreler ve sitokinler aracılığı ile, tümör gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir [30]. Kronik inflamatuvar hücreler tarafından üretilen reaktif oksijen türevleri ve nitrik oksit, hedef hücre DNA'sında yapısal değişikliklere ve onarılamayacak kadar yaygın gen mutasyonlarına neden olarak, tümör gelişiminde, ilerleyişinde ve metastazında rol oynadığı bilinen en önemli faktörlerdir [30]. Otoimmün tiroidit grubunun önemli bir kısmını oluşturan kronik lenfositik tiroiditin, papiller tiroid karsinomu gelişim riskini artırdığını ileri süren çalışmalar mevcuttur [17, 31]. Özellikle şiddetli kronik lenfositik tiroidit (KLT) olgularında olmak üzere, tiroid parankimi içerisinde kronik lenfositik tiroidit odaklarına komşu alanlarda, nükleer detaylar bakımından papiller karsinomu andıran tiroisit kümeleri foliküler epitelyal displazi olarak tanımlanmıştır. Displazik tiroisit odaklarının papiller karsinom için prekürsör lezyonlar oldukları ileri sürülmüştür [32]. GH'nda da fokal ya da diffüz lenfoid infiltrasyon görülebilmektedir [14]. Bu çalışmada, tüm olguların %80'inde fokal lenfoid infiltrasyon mevcuttu. Ancak, malignite içeren GH'na sahip olgu grubu ile içermeyen grup arasında arasında

lenfositik infiltrasyon bakımından farklılık yoktu. Ayrıca, olgu gruplarının hiçbirinde, inflamasyon odaklarına komşu ya da çevre parankimde foliküler epitelyal displazi odaklarına rastlanmadı. KLT'de gözlenenin aksine, inflamasyonun tüm gruplarda

istatistiksel olarak anlamlılık içermeyen bir şekilde dağılım göstermesi ve bu olgularda prekürsör lezyon olan foliküler epitelyal displazinin saptanmaması, GH ve tiroid malignitesi birlikteliğinde inflamasyonun etkili olmadığını düşündürmektedir.



Resim 1. a. GH ve klasik varyant papiller karsinom. Fotoğrafın üst kısmında diffüz hiperplazi gösteren non-neoplastik tiroid parankimi, alt kısmında ise papiller karsinom görülmektedir (HEX40). b. Klasik varyant papiller karsinom (HEX200). c. Klasik varyant papiller mikrokarsinom (HEX40). d. Foliküler varyant papiller mikrokarsinom (HEX400).

Onkositik hücreler (Hürthle, Askanazi ya da oksifilik hücreler) tiroid glandında tanımlanmış, geniş, granüler ve eozinofilik sitoplazmalı, iri, yuvarlak nükleuslu ve belirgin nükleollü hücrelerdir. Tirositlerin mitokondrial DNA'larında oluşan mutasyonlar sonucunda ortaya çıktıkları bilinmektedir. Tiroidin neoplastik ve non-neoplastik tüm lezyonlarında görülebilirler. Yaşla birlikte sayıları artar. Özellikle KLT ile özdeşleşmişlerdir. Klasik ve fibröz varyant KLT'de tirositlerin tamamı onkositik görünümde olabilir. Uzun süredir var olan GH'da da fokal ya da diffüz onkositik metaplazi görülebilir

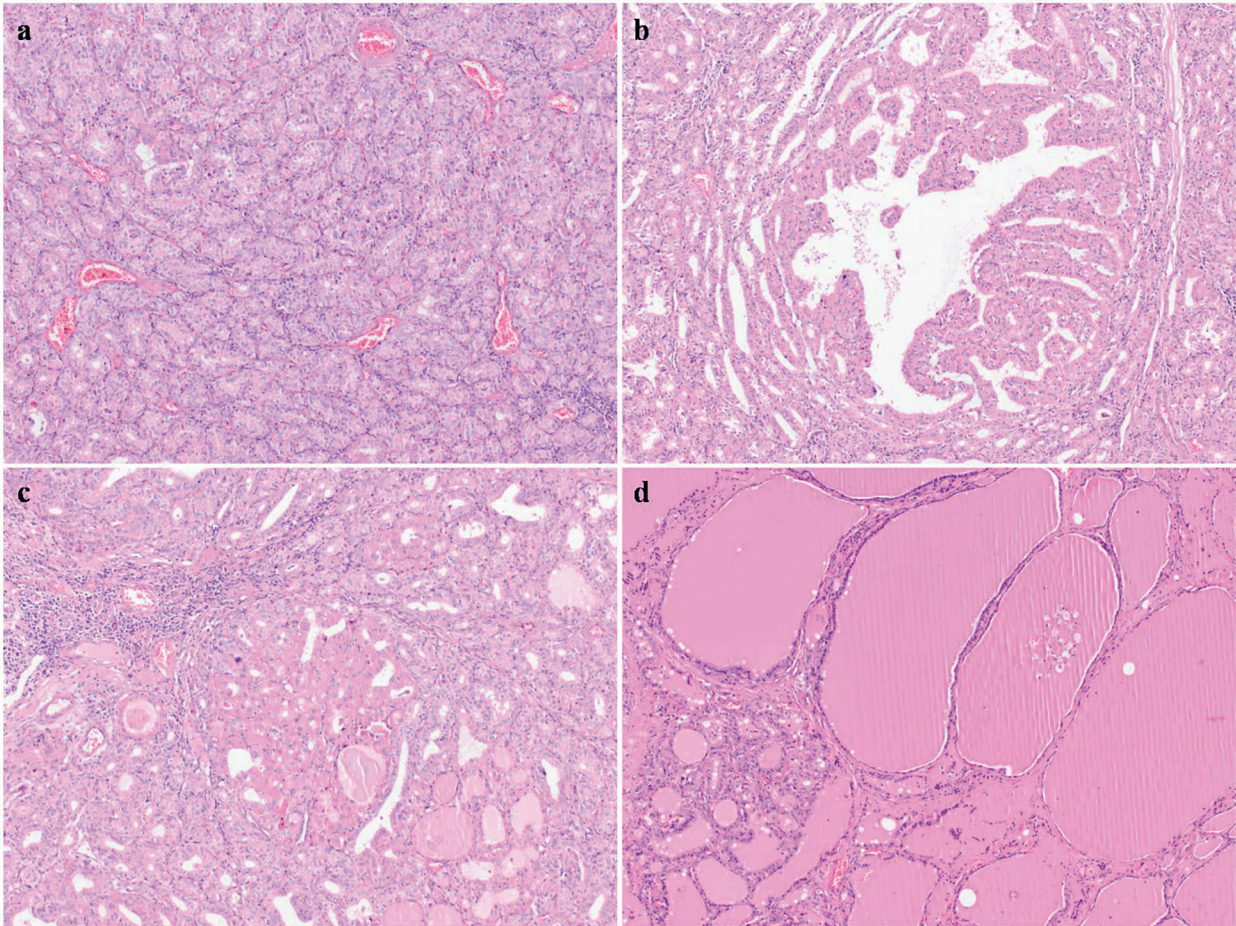
[33]. Çalışmada olguların 17'sinde (%42,5) onkositik metaplazi mevcuttu. GN grubunda G grubundaki olgulara göre daha fazla sayıda olguda onkositik metaplazi saptandı. GN grubunun yaş ortalamasının G grubuna göre daha yüksek olması bu anlamlılığı açıklamaktadır.

Tiroid glandında nodül varlığı tüm popülasyon içerisinde yaklaşık olarak %35 civarındadır [34]. GH'nda da nodül sıklığı %10-35 arasında değişmektedir [4,11,18-20]. Ultrasonografik inceleme yapıldığında nodüle rastlama olasılığı %40'ın üzerine çıkmaktadır [2]. Bazı çalışmalarda, benign

tiroid hastalıkları nedeni ile opere edilen olgularda primer tiroid malignitesine rastlanma olasılığı, toksik-nontoksik multinodüler guatr varlığında GH'na göre daha yüksek bulunmuştur [17,22]. GH'na sahip olgularda da nodül varlığında tiroid malignitesi riskinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [7,8,11,12,18]. Ergin ve ark. çalışmasında tüm GH olgular içerisinde malignite sıklığı %26 iken, nodüllü GH'nda bu oran %42'ye yükselmiştir [7]. Mishra ve ark. çalışmasında, malignite sıklığı tüm olgular için %6,2 olarak hesaplanırken, nodüle sahip olgularda oran %17,1'e yükselmektedir [18]. Staniforth ve ark. nodül içeren Graves' olgularında 5 kat daha fazla tiroid malignitesi görüldüğünü belirtmişlerdir [12]. Bu çalışmada da malignite oranı, grup GN için %41,2, grup G için ise %17,4'tür. Malignite sıklığı, grup GN için 2.36 kat daha fazladır. Serideki olguların TSAb düzeyleri hakkında yeterli veri olmadığı

için tartışılmayan ancak etiyojisinde kuşkulandırdığı gibi, TSH'a benzer etki gösteren TSAb'larının varlığı, nodül içeren GH'da tiroisit proliferasyonunu ve tiroisitlerin aktivasyonunu artırarak kanser gelişimine neden olabilir.

Malignitenin saptandığı GH olgularındaki prognoz, ötiroid popülasyona göre daha kötü olduğu iddia edilmiştir [25]. Bu çalışmada ise toplam 4 olguda peritiroidal lenf nodu saptanmış olup bunlardan yalnızca bir tanesinde lenf nodu metastazı mevcuttu. Lenf nodu metastazı yapan olgudaki tümör, 0.5 cm boyutlu klasik varyant papiller mikrokarsinomdu. Olguların hiçbirinde lenf nodu diseksiyonu yapılmadığından, diğer olguların metastatik olup olmadıkları hakkında bilgi edinilemedi. Ötiroid popülasyonda rastlanan tiroid kanserleri, bu çalışma içerisinde incelenmediğinden iki grup arasında karşılaştırma yapmak mümkün değildir.



Resim 2. a. Kolloid içermeyen, sırsirta vermiş, sayıca artmış foliküller ve zengin vaskülarizasyon (HEX100). **b.** İntrafoliküler papiller çıkıntılar (HEX100). **c.** Onkositik metaplazi ve lenfoid infiltrasyon (HEX100). **d.** Tedavi etkisi sonucu kolloid birikimi ile genişlemiş foliküller (HEX100).

GH'nda mikroskobik olarak, bazıları hipokromatik nükleuslu, kolumnar şekilli tiroisitlerin döşediği, sayıca artmış, sıkışık ve kolloidden fakir foliküller görülür. Parankimi besleyen kan damarlarında artış dikkati çeker (Resim 2a). Fokal ya da diffüz lenfoid infiltrasyon ve onkositik metaplazi görülebilir (Resim 2b, c). Tedavi etkisindeki bir tiroid folikülünde lümen kolloid ile dolarak genişler. İntrafoliküler papiller çıkıntılar azalır (Resim 2d). Parankimal fibrozis görülebilir. Folikül lümenine uzanan papiller yapılar ve hafif nükleer hipokromazi, deneyimsiz patoloji uzmanları tarafından yanlışlıkla papiller karsinom lehine yorumlanabilir. Daha da ötesi, bu özelliklerin İİAB materyallerinde görülmesi, malign sitoloji ya da malignite şüpheli sitoloji tanıların konulmasına ve tiroidektomiye neden olabilir [35]. RAI tedavisi uygulanan hastalarda görülen nükleer atipi de yanlışlıkla malignite tanısı konulmasına yol açabilir [35]. Papillaları döşeyen tiroisitlerin polaritelerinin korunuyor oluşu, nükleer membran düzensizliklerinin, periferik yerleşimli mikronükleolün ve intranükleer psödoinklüzyon gibi papiller karsinom için karakteristik bulguların olmayışı GH lehinedir. Ayırımın yapılamadığı olgularda immünohistokimyasal belirleyiciler yardımcı olabilir [35].

Sonuç olarak, GH'na sahip olgularda nodül varlığı malignite riskini artırmaktadır. GH olduğu bilinen hastalarda fizik muayene ve ultrasonografi ile nodül varlığı araştırılmalıdır. Nodülün saptandığı durumlarda, tüm tanısız zorluklarına karşın, ultrasonografi eşliğinde İİAB yapılmalıdır. Cerrahi tedavi uygulanan hastaların tiroidektomi materyalleri patoloji uzmanları tarafından özenle incelenmeli, saptanan tüm nodüllerden ve şüpheli alanlardan örnekleme yapılmalıdır. Tiroid parankimi, makroskobik olarak özellik göstermese dahi, fazla sayıda örnek alınarak incelenmelidir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Menconi F, Marcocci C, Marino M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13:398-402.
2. Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A, et al. Thyroid nodules in Graves disease and the risk of thyroid carcinoma. *Arch Intern Med.* 1999;159:1705-8.
3. Erbil Y, Barbaros U, Ozbey N, et al. Graves' disease, with and without nodules, and the risk of thyroid carcinoma. *J Laryngol Otol.* 2008;122:291-5.
4. Tam AA, Kaya C, Kilic FB, et al. Thyroid nodules and thyroid cancer in Graves' disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58:933-8.
5. Boutzios G, Vasileiadis I, Zapanti E et al. Higher incidence of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma in Graves' Disease. *Thyroid.* 2014;24:347-54.
6. Chen YK, Lin CL, Chang YJ, et al. Cancer risk in patients with Graves' disease: a nationwide cohort study. *Thyroid.* 2013;23:879-84.
7. Ergin AB, Saralaya S, Olansky L. Incidental papillary thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic factors among patients with Graves' disease and euthyroid goiter, Cleveland Clinic experience. *Am J Otolaryngol.* 2014;35:784-90.
8. Gerenova J, Buysschaert M, de Burbure CY, Daumerie C. Prevalence of thyroid cancer in Graves' disease: a retrospective study of a cohort of 103 patients treated surgically. *European Journal of Internal Medicine.* 2003;14:321-5.
9. Lee J, Nam KH, Chung WY, et al. Clinicopathologic features and treatment outcomes in differentiated thyroid carcinoma patients with concurrent Graves' disease. *J Korean Med Sci.* 2008;23:796-801.
10. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidental thyroid carcinoma in patients with Graves' disease. *Am J Surg.* 2008;195:292-7; discussion 7.
11. Ren M, Wu MC, Shang CZ, et al. Predictive factors of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *World J Surg.* 2014;38:80-7.
12. Staniforth JU, Erdirman S, Eslick GD. Thyroid carcinoma in Graves' disease: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2016;27:118-25.
13. Tamatea JA, Tu'akoi K, Conaglen JV, et al. Thyroid cancer in Graves' disease: is surgery the best treatment for Graves' disease? *ANZ J Surg.* 2014;84:231-4.
14. Wei S, Baloch ZW, LiVolsi VA. Thyroid carcinoma in patients with Graves' disease: an institutional experience. *Endocr Pathol.* 2015;26:48-53.
15. LiVolsi VA, Baloch ZW. Follicular neoplasms of the thyroid: view, biases, and experiences. *Adv Anat Pathol.* 2004;11:279-87.
16. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer.* 1985;56:531-8.
17. Bradly DP, Reddy V, Prinz RA, Gattuso P. Incidental papillary carcinoma in patients treated surgically for benign thyroid diseases. *Surgery.* 2009;146:1099-104.

18. Mishra A, Mishra SK. Thyroid nodules in Graves' disease: implications in an endemically iodine deficient area. *J Postgrad Med.* 2001;47:244-7.
19. Pellegriti G, Mannarino C, Russo M, et al. Increased mortality in patients with differentiated thyroid cancer associated with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1014-21.
20. Preece J, Grodski S, Yeung M, et al. Thyrotoxicosis does not protect against incidental papillary thyroid cancer. *Surgery.* 2014;156:1153-6.
21. Senyurek Giles Y, Tunca F, Boztepe H, et al. The risk factors for malignancy in surgically treated patients for Graves' disease, toxic multinodular goiter, and toxic adenoma. *Surgery.* 2008;144:1028-36; discussion 36-7.
22. Smith JJ, Chen X, Schneider DF, et al. Cancer after thyroidectomy: a multi-institutional experience with 1,523 patients. *J Am Coll Surg.* 2013;216:571-7; discussion 7-9.
23. Taşkesen F, Uslukaya Ö, Kuzu H, et al. Coexistence of hyperthyroidism and thyroid cancer. *Dicle Tıp Dergisi.* 2014;41:364-7.
24. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr Rev.* 1998;19:673-716.
25. Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D, et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:830-5.
26. Karagülle E, Türk E, Ayvazoğlu Soy E, et al. Bir merkezde tiroid papiller mikrokarsinom görülme sıklığı ve ameliyat öncesi tetkiklerin tanısal değeri. *Diyaliz Transplantasyon ve Yanık.* 2009;20:22-8.
27. Kim SH, Kim HY, Jung KY, et al. Anaplastic thyroid carcinoma following radioactive iodine therapy for graves' disease. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2013;28:61-4.
28. Meng ZW, Zhang YJ, Li W, et al. Relapse of hyperthyroidism after hemithyroidectomy in concurrent medullary thyroid cancer and Graves' disease. *Bratisl Lek Listy.* 2013;114:544-6.
29. Baloch Z, LiVolsi VA, Tondon R. Aggressive variants of follicular cell derived thyroid carcinoma; the so called 'real thyroid carcinomas'. *J Clin Pathol.* 2013;66:733-43.
30. Chai EZ, Siveen KS, Shanmugam MK, et al. Analysis of the intricate relationship between chronic inflammation and cancer. *Biochem J.* 2015;468:1-15.
31. Repplinger D, Bargren A, Zhang YW, et al. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res.* 2008;150:49-52.
32. Chui MH, Cassol CA, Asa SL, Mete O. Follicular epithelial dysplasia of the thyroid: morphological and immunohistochemical characterization of a putative preneoplastic lesion to papillary thyroid carcinoma in chronic lymphocytic thyroiditis. *Virchows Arch.* 2013;462:557-63.
33. Montone KT, Baloch ZW, LiVolsi VA. The thyroid Hurthle (oncocytic) cell and its associated pathologic conditions: a surgical pathology and cytopathology review. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:1241-50.
34. Guth S, Theune U, Aberle J, et al. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.* 2009;39:699-706.
35. Anderson SR, Mandel S, LiVolsi VA, et al. Can cytomorphology differentiate between benign nodules and tumors arising in Graves' disease? *Diagnostic Cytopathology.* 2004;31:64-7.