

Tiroid Nodüllerinin Yönetiminde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisine Ne Zaman ve Ne Kadar Güvenmeliyiz?

When and How Much Should We Rely on Fine Needle Aspiration Biopsy to Manage Thyroid Nodules?

Erman Alçı*¹, Azad Gazi Şahin¹

¹ Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim dalı, Balıkesir, Türkiye

Atf: Alçı E, Şahin AG. (2023). Tiroid nodüllerinin yönetiminde ince iğne aspirasyon biyopsisine ne zaman ve ne kadar güvenmeliyiz? *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16(1), 168-175.

ABSTRACT

Objective: The most crucial point in managing thyroid nodules is avoiding unnecessary thyroidectomies and not missing thyroid cancer. This study aims to understand when fine needle aspiration biopsy results should be approached with suspicion and when they can be trusted to manage thyroid nodules.

Material and Method: This study analysed data from a total of 152 thyroid nodules belonging to 127 patients retrospectively. The groups in which fine needle aspiration biopsy was compatible and incompatible with histopathology were compared according to some demographic and clinical characteristics. Sensitivity, specificity, negative/positive predictive value, false negative rate and accuracy of fine needle aspiration biopsy were calculated separately for different conditions. A p-value of <0.05 was considered statistically significant for all tests.

Results: Fine needle aspiration biopsy was consistent with histopathology in 40.8% of the nodules and 59.2% of them were inconsistent. Most (51.6%) of the group in which fine needle aspiration biopsy was compatible with histopathology were nodules smaller than 3 cm in diameter (p=0.047).

Conclusion: This study showed that if the nodule diameter is less than 3 cm, the fine needle aspiration biopsy result is more consistent with the histopathology results. The sensitivity of fine-needle aspiration biopsy was 100%, and the false-negative rate was 0% in nodules with a diameter of less than 4 cm, a diameter of less than 3 cm without Hashimoto's disease, and ultrasonographic k-tirads category 4 or 5. Therefore, the benign results of fine-needle aspiration biopsies obtained from these nodules can be more reliable than others.

Keywords: *Fine needle aspiration biopsy, thyroid nodule, false negativity*

ÖZET

Amaç: Tiroid nodüllerinin yönetiminde en önemli nokta gereksiz tiroidektomilerden kaçınırken tiroid kanserinin atlanmamasıdır. Bu çalışmanın amacı tiroid nodüllerinin yönetiminde ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçlarına ne zaman kuşkuyla yaklaşılması gerektiğinin veya ne zaman güvenebileceğinin anlaşılmasıdır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada 127 hastaya ait toplam 152 tiroid nodülüne ait veriler retrospektif olarak incelenmiştir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin histopatoloji ile uyumlu ve uyumsuz olduğu gruplar bazı demografik ve klinik özelliklere göre karşılaştırılmıştır. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin hem genel hem de farklı durumlar için duyarlılık, özgüllük, negatif prediktif değeri, pozitif prediktif değeri, yalancı negatiflik oranı ve doğruluk oranı ayrı ayrı hesaplanmıştır. Tüm testler için p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: İnce iğne aspirasyon biyopsisinin nodüllerin 40.8%' inde histopatolojiyle uyumlu, 59.2%' sinde ise uyumsuz olduğu görülmüştür. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin histopatoloji ile uyumlu olduğu grubun çoğu (51.6%) çapı 3 cm' den küçük nodüller idi (p=0.047).

Sonuç: Bu çalışma nodül çapı 3 cm' nin altındaysa ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucunun histopatoloji sonuçlarıyla daha fazla uyumlu olduğunu göstermiştir. Yine bu çalışmada çapı 4 cm altında olan; çapı 3 cm'nin altında olup hashimato hastalığı olmayan; ultrasonografik k-tirads kategorisi 4 veya 5 olan nodüllerde ince iğne aspirasyon biyopsisinin duyarlılığı 100% ve yalancı negatiflik oranı 0% olarak bulunmuştur. Dolayısıyla bu nodüllerden yapılan ince iğne aspirasyon biyopsilerinin benign olarak raporlanan sonuçlarına diğer nodüllere kıyasla daha çok güvenebileceği saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: *İnce iğne aspirasyon biyopsisi, tiroid nodülü, yalancı negatiflik*

*Sorumlu yazar: Erman Alçı. E-mail: ealici@yahoo.com.

ORCID: Erman Alçı: [0000-0002-3846-7285](https://orcid.org/0000-0002-3846-7285), Azad Gazi Şahin: [0000-0002-2011-4967](https://orcid.org/0000-0002-2011-4967)

Geliş: 24.03.2023, Kabul: 07.06.2023 ve Basım: 30.08.2023



GİRİŞ

Tiroid nodülleri toplumda sık görülür ve insidansı yaklaşık her 100 kişide 40 ile 71 arasında değişmektedir (Davies ve Welch, 2014; Vaccarella ve ark., 2016). Tiroid nodüllerinin %95'inden fazlası iyi huyludur ve asemptomatik olan nodüllerin kanser riski %0,45 ile %13 arasında değişmektedir (Alexander ve ark., 2004; Davies ve Welch, 2014; Durante ve ark., 2015; Vaccarella ve ark., 2016). Özellikle ultrasonun (USG) kullanımının yaygınlaşması nedeniyle birçok kişide tiroid nodülleri tesadüfen saptanmaktadır (Hegedüs, 2004; Perros ve ark., 2014). Tiroid nodülleri için altın standart tanı yöntemi sitolojik ve patolojik incelemedir (Hershman ve ark., 2011). Tiroid nodüllerinin yönetiminde en önemli nokta gereksiz tiroidektomilerden kaçınırken tiroid kanserinin atlanmamasıdır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tiroidektomi gerektiren nodüllerin belirlenmesini ve iyi huylu nodüller için yapılan tiroidektomi insidansının azaltılmasını sağlar. Bazı çalışmalar, İİAB' nin tiroid kanserini ön görmedeki duyarlılığını ve özgüllüğünü sırasıyla %65-98 ve %72-100 arasında değişen yüksek oranlarda bildirmişlerdir (Hershman ve ark., 2011). Her ne kadar İİAB tiroid kanseri tanısında köşe taşı haline gelmiş olsa da İİAB sonuçlarının önemli bir oranı, belki de dörtte biri indeterminate kategoriye girmekte, %5 ila 10' u tanı için yeterli selülarite sağlayamamakta ve bazılarında yanlış negatif/yanlış pozitif sonuçlar görülebilmektedir (Hershman ve ark., 2011). Bu çalışmanın amacı preoperatif İİAB sonuçlarını postoperatif histoloji sonuçlarıyla karşılaştırılarak İİAB' nin hangi durumlarda histopatoloji sonuçlarıyla uyumlu/uyumsuz olduğunun ve İİAB'nin hem genel hem de farklı durumlar için ayrı ayrı duyarlılık, özgüllük, negatif prediktif değer (NPD), pozitif prediktif değer (PPD), yalancı negatiflik oranı (YNO) ve doğruluk oranı hesaplanarak bu oranları etkileyen faktörlerin neler olduğunun ortaya konulması ve tiroid nodüllerinin yönetiminde İİAB sonuçlarına ne zaman kuşkuyla yaklaşılabileceğinin anlaşılmasıdır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada Balıkesir Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniği' nde öncesinde İİAB yapıp ardından farklı sebeplerle Mayıs 2018-Kasım 2022 tarihleri arasında aynı cerrah tarafından tiroidektomi uygulanmış olan 127 hastaya ait toplam 152 tiroid nodülüne ait veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Aynı hastaya ait birden fazla nodüle İİAB yapılmışsa nodüllerin her biri ayrı nodüller şeklinde çalışmaya dahil edilmiştir. Ameliyat öncesinde İİAB yapılmamış olan nodüller ve verilerine tam olarak ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Aynı nodüle birden fazla İİAB yapılmışsa en son yapılan İİAB sonucu

değerlendirmeye alınmıştır. Kliniğimizdeki rutin pratik uygulama olarak İİAB sonucu Bethesda-1 (B1) (nondiagnostik/yetersiz) ve Bethesda-3 (B3) (önemi belirsiz atipi /önemi belirsiz folliküler lezyon) olan nodüllere tekrar İİAB uygulanmıştır. Tekrar edilen İİAB sonucunun da yine B1 veya B3 gelmesi durumunda ise diagnostik tiroidektomi uygulanmıştır. Bethesda-2 (B2) (benign) olan nodüllere eğer nodül çapı 4 cm.' nin üzerindeyse diagnostik tiroidektomi, eğer nodül çapı 4 cm.' nin altındaysa ve hastada tiroid kanseri için risk faktörleri yoksa (ailede tiroid kanseri öyküsü, boyuna radyasyon maruziyeti öyküsü vb.) takip uygulanmıştır. Bethesda-4 (B4) (folliküler neoplazi/folliküler neoplazi şüphesi) ve Bethesda-5 (B5) (malignite şüphesi) nodüllere diagnostik tiroidektomi, Bethesda-6 (B6) (malignite) nodüllere ise terapötik tiroidektomi uygulanmıştır. Nodüllerin ait olduğu hastalara ait yaş, cinsiyet, preoperatif TSH durumu, hashimato pozitifliği ile nodüllere ait çap, taraf, K-tirads kategorisi, ekojenite, preoperatif sitoloji ve postoperatif histopatoloji verileri incelenmiştir. Tüm İİAB işlemleri USG eşliğinde Endokrinoloji ve Radyoloji kliniği tarafından gerçekleştirilmiştir. Nodül çapı hesaplanırken preoperative USG raporunda belirtilen çap ölçülerinin en büyük olanı değerlendirmeye alınmıştır. Nodüllerin İİAB sonuçları patoloji kliniği tarafından Bethesda Tiroid Sitopatoloji Raporlama Sistemi ne göre raporlanmıştır. Operasyon sonrası raporlanan histopatolojik sonuçlar benign ve malign olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Tablo 1'de benign ve malign grupların hangi histopatoloji sonuçlarını içerdiği gösterilmiştir. Preoperatif dönemde tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO) veya tiroglobulin antikor (anti-TG) pozitif olanlar veya postoperatif histoloji sonucu kronik lenfositik tiroidit ya da hashimato tiroiditi olarak raporlanan hastalar hashimato pozitif olarak gruplanmıştır. Bu çalışmada İİAB'nin histopatoloji sonuçlarıyla uyumlu ya da uyumsuz olduğu değerlendirilirken ideal bir tarama testinin "nondiagnostik" veya "belirsiz" gibi bir kategori içermemesi gerektiği mantığından hareketle sitoloji sonucu Bethesda-1 (B1), Bethesda-3 (B3) ve Bethesda-5 (B5) olan tüm nodüller için İİAB, histoloji sonucuna bakılmaksızın uyumsuz olarak kabul edilmiştir. İİAB sonuçlarının başka hangi durumlarda histopatoloji sonuçlarıyla uyumlu/ uyumsuz kabul edildiği Tablo 2' de gösterilmiştir. İİAB' nin hem genel hem de farklı durumlar için duyarlılık, özgüllük, NPD, PPD, YNO ve doğruluk oranları ayrı ayrı hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar yapılırken İİAB sonucu nondiagnostik olan nodüller ile histopatoloji sonucu NIFT-P ve malignite potansiyeli belirsiz folliküler lezyon olan toplam 18 nodül hesaplamaya dahil edilmemiştir. B3, Bethesda-4 (B4) ve B5 kategorideki sitoloji sonuçları da tiroidektomi gerektirdikleri için

“pozitif” veya “malign sitoloji” olarak değerlendirilmeye alındı.

Veriler SPSS paket programı (SPSS Statistics for Windows, version 23.0; IBM Corp.,NY) kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin dağılımı görsel grafikler (histogram vb) ve uygun istatistiksel yöntemler (Shapiro Wilkis) kullanılarak değerlendirilmiştir. İki grup karşılaştırılmasında normal dağılmayan verilerde Mann Whitney-U testi, normal dağılan verilerde ise T-testi kullanılmıştır. Kategorik grupların istatistiksel analizi ki-kare testi ile yapılmıştır. Tüm testler için $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bu çalışma Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: 2022/152) ve tüm katılımcılardan yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

BULGULAR

Nodüllerin ait olduğu hastaların 24'ü (%15.8) erkek, 128'i (%84.2) kadın idi. Nodüllerin ait olduğu hastaların ortalama yaşı 54.4 ± 12.5 (min. 22 – max. 82) idi. Hastaların 21'i (%13.8) hipertiroidik, 124'ü (%81.6) ötiroidik ve 7'si (%4.6) hipotiroidik idi. Hastaların 27'sinde (%17.8) hashimato hastalığı mevcuttu. Nodüllerin ortalama çapı $27.2 \text{ mm} \pm 14.6$ (min. 6.5 – max.75.0 mm) idi. Nodüllerin %55.3'ü tiroid bezinin sol tarafında, %44.7'si ise sağ tarafında yerleşimli idi. Preoperatif yapılan USG' de nodüllerin %1.3'ü K-tirads 2, %34.2'si K-tirads 3, %19.1'i K-tirads 4, %13.2'si K-tirads 5 olarak raporlanmıştı. Yine preoperatif yapılan USG' de nodüllerin %43.4'ü hipoekoik, %32.2'si izoekoik, %12.5'ü hiperekoik görünümde idi. Nihai histopatoloji sonuçlarına göre çalışmaya dahil edilen 152 nodülün 113'ü (%74.3) benign, 35'i (%23.0) malign, 3'ü (%2) NIFT-P ve biri (%0.7) malignite potansiyeli belirsiz folliküler neoplazi olarak raporlanmıştı. Nodüllerin sitoloji ve histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 3' te sunulmuştur. Bethesda sınıflamasına göre B3, B4 ve B5 gelen gelen nodüller indeterminate olarak sınıflandırıldığında, 85 nodül bu kategoriye girmekteydi. Çalışmamızdaki ameliyat öncesi toplam indeterminate sitoloji oranı %55.9 iken indeterminate kategorideki nodüllerdeki malignite oranı %22.6 olarak bulunmuştur. Nihai histopatoloji sonuçları incelendiğinde benign grubun çoğunluğunun (%31.0) ameliyat öncesi sitoloji sonucunun da benign olduğu görüldü ve bu grupta İİAB sonucu malign olarak raporlanan hiç bir nodül yoktu. Malign grup incelendiğinde de benzer şekilde ameliyat öncesi İİAB sonucunun en sık malign sitoloji (%31.4) olarak yorumlanmış olduğu görüldü. Benign ve malign gruptaki indeterminate sitoloji oranları sırasıyla %57.5 ve %54.3 olarak bulundu. İndeterminate kategorideki tüm nodüllerin genel malignite oranı ise %22.6 idi. İndeterminate kategorideki sitoloji sonuçlarına ayrı

ayrı bakıldığında ise B3, B4 ve B5 için malignite oranları sırasıyla %13.3, %17.9, %33.3 idi. İİAB sonucu ameliyat öncesi benign olarak raporlanmış olmasına rağmen ameliyat sonrası histopatoloji sonucu malign olarak raporlanan 4 nodül mevcuttu. Bu nodüllerin klinik özellikleri Tablo 4' te gösterilmiştir. 152 nodülün sitoloji ve histoloji sonuçları değerlendirildiğinde İİAB' nin nodüllerin 40.8%' inde histopatolojiyle uyumlu, %59.2' sinde ise uyumsuz olduğu görülmüştür. İİAB' nin histopatoloji ile uyumlu ve uyumsuz olduğu grupların arasında bazı demografik ve klinik özelliklere göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olup olmadığı incelenmiştir. İİAB' nin histopatoloji ile uyumlu ve uyumsuz olduğu gruplar arasında cinsiyet ($p=0.052$), yaş ($p=0.657$), preop TSH durumu ($p=0.119$), hashimato pozitifliği ($p=0.833$), nodül tarafı ($p=0.364$), K-tirads kategorisi ($p=0.502$), ekojenite ($p=0.670$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Nodül çapı açısından incelendiğinde ise çapı 3 cm ve üzerinde olan nodüller ile çapı 3 cm' nin altında olan nodüller açısından İİAB' nin histopatoloji ile uyumlu ve uyumsuz olduğu gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0.047$). İİAB' nin histopatoloji ile uyumlu olduğu grubun çoğu (%51.6) çapı 3 cm' den küçük nodüller idi. Histopatoloji sonucu malign ve benign olan gruplar karşılaştırıldığında cinsiyet ($p=0.584$), preop TSH durumu ($p=0.173$), hashimato pozitifliği ($p=0.345$) ve nodül tarafı ($p=0.260$) açısından aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak nodüller çaplarına göre 1-9mm, 10-19mm, 20-29mm ve ≥ 30 mm olarak gruplandırıldığında ise bu gruplar arasında ameliyat sonrası nodülün malign ve benign olması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0.013$). Malign olan nodüllerin büyük kısmı çapı 3 cm ve üzerinde olan nodüller idi. Malign grubun yaş ortalaması (48.7 ± 15.5) benign gruba (56.0 ± 10.9) göre daha gençti ve bu istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0.14$). Nodül çapı açısından ise malign ve benign grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.329$). K-tirads kategorilerine göre değerlendirildiğinde malign nodüllerin büyük kısmının K-tirads-4 (%24.0) ve K-tirads-5 (44.0%) olduğu; benign nodüllerin ise büyük çoğunluğunun (%59.5) K-tirads-3 olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.001$). Preoperatif USG' deki ekojeniteleri açısından değerlendirildiğinden malign nodüllerin çoğunun hipoekoik (%71.0), benign nodüllerin ise çoğunun izoekoik ya da hiperekoik olduğu (%57.6) görüldü ve bu fark da istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.020$). Malign nodüllerin çoğu B5 (%28.6) ve Bethesda-6 (%31.4) kategorilerindeyken, benign nodüllerin çoğu (%31.0) Bethesda-2 (B2) kategorisindeydi. Bethesda kategorileri açısından malign ve benign grup arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p < 0.001$). Nodül

çapı, hashimato pozitifliği, nodül tarafı, K-tirads kategorisi ve nodülün preoperatif USG' deki ekojenitesine göre farklı durumlar için İİAB' nin

duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD, YNO ve doğruluk oranları ayrı ayrı hesaplanmış bu oranlar Tablo 5' te detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 1. Histopatoloji sonuçlarına göre nodüllerin benign ve malign olarak sınıflandırılması

Benign	
Foliküler adenom	
Diffüz hiperplazi	
Kolloidal nodül	
Nodüler hiperplazi.	
Nodüler kolloidal guatr	
Kolloidal guatr	
Hurtle hücreli adenom	Benign
Foliküler nodüler hastalık	
Riedel tiroiditi	
Hashimato tiroiditi	
Nodüler guatr	
Foliküler nodül	
Kronik lenfostik tiroidit	
Hiyalinize trabeküler tümör	
Foliküler karsinom	
Papiller mikrokarsinom	Malign
Papiller karsinom	

Tablo 2. İİAB' nin histopatoloji ile uyumlu/uyumsuz kabul edildiği durumlar

İİAB	Histopatoloji	Uyumlu mu?
B1 (Nondiagnostik/Yetersiz)	Tümü	Uyumsuz
B2 (Benign)	Benign	Uyumlu
	Malign	Uyumsuz
B3 (Önemi Belirsiz Atipi /Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon)	Tümü	Uyumsuz
	Foliküler adenom	
	Foliküler karsinom	
	Hurtle hücreli adenom	
B4 (Foliküler Neoplazi / Folliküler Neoplazi Şüphesi)	Foliküler nodüler hastalık	Uyumlu
	Papiller karsinomun folliküler varyantı	
	Malignite potansiyeli belirsiz folliküler neoplazi	
B5 (Malignite şüphesi)	Diğerleri	Uyumsuz
	Tümü	Uyumsuz
B6 (Malignite)	Benign	Uyumsuz
	Malign	Uyumlu

Tablo 3. Nodüllerin sitoloji ve histoloji sonuçları*

Preoperatif İİAB	Postoperatif Histopatoloji		
	Benign (n:113)	Malign (n:35)	Total (n:148)
B1	13 (%11.5)	1 (%2.9)	14 (%9.5)
B2	35 (%31.0)	4 (%11.4)	39 (%26.4)
B3	13 (%11.5)	2 (%5.7)	15 (%10.1)
B4	32 (%28.3)	7 (%20.0)	39 (%26.4)
B5	20 (%17.7)	10 (%28.6)	30 (%20.3)
B6	0 (%0.0)	11 (%31.4)	11 (%7.4)

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi, B: Bethesda

* Histopatoloji sonucu "NIFT-P" ve "potansiyeli belirsiz folliküler neoplazi" olan hastalar Tablo 3' e dahil edilmemiştir.

Tablo 4. İİAB'nin yalancı negatif sonuç vermiş olduğu nodüllerin ve bu nodüllerin ait olduğu hastaların klinik özellikleri

	Yaş	Preop TSH	Hashimato	Nodül çapı	Nodül tarafı	K-Tirads	Ekojenite
Nodül 1	43	Ötiroidik	Negatif	56 cm	Sol	3	-
Nodül 2	82	Ötiroidik	Negatif	47 cm	Sol	-	Hipoekoik
Nodül 3	42	Ötiroidik	Pozitif	45 cm	Sol	-	-
Nodül 4	42	Ötiroidik	Negatif	47 cm	Sol	3	İzoekoik

Tablo 5. İİAB' nin duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk oranları

		İİAB					
		Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	YNO	Doğruluk
Genel		%88.2	%35.0	%31.6	%89.7	%10.3	%48.5
Nodül çapı	≥ 3 cm (n:49)	%66.7	%56.8	%33.3	%84.0	%16.0	%59.2
	<3 cm (n:85)	%100	%22.2	%31.0	%100	%0	%42.3
	≥4 cm (n:27)	%50.0	%63.2	%36.4	%75.0	%25.0	%59.2
	<4 cm (n:107)	%100	%28.4	%31.0	%100	%0	%45.8
Hashimato	Hashimato (-) (n:109)	%90.0	%31.6	%33.3	%89.3	%10.7	%47.7
	Hashimato (+) (n:25)	%75.0	%47.6	%21.4	%90.9	%9.1	%52.0
Taraf	Sol (n:73)	%75.0	%42.1	%26.7	%85.7	%14.3	%49.3
	Sağ (n:61)	%100	%25.6	%36.0	%100	%0	%47.5
Hashimato ve nodül çapı	Hashimato (-) ve < 3 cm (n:69)	%100	%18.0	%31.7	%100	%0	%40.6
	Hashimato (+) ve ≥ 3 cm (n:9)	%0	%62.5	%0	%83.3	%16.7	%55.5
K-tirads	2 veya 3 (n:47)	%71.4	%52.5	%20.8	%91.3	%8.7	%55.3
	4 veya 5 (n:43)	%100	%15.4	%43.6	%100	%0	%48.8
Ekojenite	Hipoekoik (n:58)	%95.5	%22.2	%42.9	%88.9	%11.1	%50.0
	İzoekoik veya hiperekoik (n:59)	%87.5	%49.0	%21.2	%96.2	%3.8	%54.2

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD:Negatif prediktif değer, YNO: Yalancı negatiflik oranı

TARTIŞMA

Örnekleme hatası, fiksasyon yöntemi, nodülün homojen olmaması ve preparatı yorumlayan patoloğun etkisi gibi birçok faktör İİAB' nin başarısını etkileyebilmektedir (Çahalov ve ark., 2013). Bu çalışmada nodüllerin %40.8'inde İİAB' nin histopatolojiyle uyumlu, %59.2'sinde ise uyumsuz olduğu görülmüştür. Uyumsuz grubun oranının yüksek olmasının nedeninin İİAB sonucu indeterminate olan nodüllerin tamamının uyumsuz gruba dahil edilmesi ve tüm İİAB sonuçları içerisinde indeterminate oranının yüksek olması (%55.9) olabilir. İİAB' nin histopatoloji sonuçlarıyla uyumlu ve uyumsuz olduğu gruplar arasında sadece nodül çapı açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmış diğer hiç bir demografik ve klinik özellik açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır. Nodül çapı 3 cm'den büyük ve 3 cm'den küçük olan gruplar arasında İİAB' nin histopatoloji ile uyumlu ve uyumsuz olması açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0.047). İİAB' nin histopatoloji ile uyumlu olduğu grubun çoğunun (%51.6) çapı 3 cm' den küçük nodüllerden oluştuğu saptanmıştır. Bu çalışmada nondiagnostik sitoloji oranı %11.2 olarak saptanmıştır ve bu oran literatürde bildirilen %2-%20 nondiagnostik sitoloji oranıyla uyumludur (Ravetto ve ark., 2000; Yang ve ark., 2007). Sitoloji sonuçları içerisinde en büyük kısmı (%55.9) indeterminate sitolojiler (B3, B4, B5) oluşturmaktaydı. Cibas ve ark. B3, B4 ve B5 için malignite risklerini sırasıyla %6-30, %10-40 ve %45-75 olarak bildirmişlerdir (Cibas ve Ali, 2017). Bizim çalışmamızda da B3, B4 için malignite riskleri benzer şekilde sırasıyla %13.3 ve %17.9 bulunmuştur. B5 için ise çalışmamızdaki malignite riski %33.3 olarak literatüre göre düşük bulunmuştur. Bunun sebebi tüm İİAB preparatlarının aynı patoloğ tarafından yorumlanmamış olması sebebiyle örnekleri inceleyen farklı patoloğların farklı deneyimlere sahip olması ve özellikle daha az deneyime sahip patoloğların yorumlarında daha fazla oranda B5' e yer veriyor olmaları olabilir. Bu çalışma tiroid nodüllerinin neredeyse dörtte üçünden fazlasının benign (%76.4), dörtte birine yakınının ise malign (%23.6) olduğunu göstermiştir. Ayrıca hem benign (%57.5) hem de malign (%54.3) grubun yarısından fazlasının İİAB sonucunun indeterminate kategoride olduğu belirlenmiştir. Gharib ve ark. 11.000 biyopsi ile 12 yıllık deneyimlerini sundukları çalışmalarında İİAB' nin tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde 65-98% duyarlılık, %72-100 özgüllük ve %5'ten az YNO ile uygulanabilir olduğunu göstermişlerdir (Gharib ve ark., 1993). Bu geniş duyarlılık ve özgüllük aralığı, yazarların yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçları nasıl tanımladıklarına ve indeterminate sitolojileri nasıl kategorize ettiklerine bağlıdır. Bazı çalışmalar indeterminate nodülleri malign gruba

dahil ederken, bazıları benign gruba dahil etmiş, birkaç çalışma ise hesaplama dışında tutmuştur. Bu çalışmada da indeterminate nodüller ameliyat gerektirdikleri için histopatoloji sonucu malign ya da pozitif olan gruba dahil edilmiştir ve tüm nodüller için bakıldığında İİAB' nin genel duyarlılığı %88.2, özgüllüğü %35.0, PPD'si %31.6, NPD'si %89.7, YNO %10.3 ve doğruluğu %48.5 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada İİAB' nin duyarlılığı Gharib ve ark.'nın oldukça geniş çaplı olan çalışmasıyla karşılaştırıldığında benzer şekilde bulunurken, özgüllüğü daha düşük ve YNO daha yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmamızda İİAB' nin özgüllüğünün literatüre göre düşük bulunmasının muhtemel sebebi özgüllük hesaplamasına dahil edilen 134 nodülün büyük çoğunluğunun (%62.7) B3, B4 ve B5 olması ve bu çalışmada bu kategorilerin "pozitif" ya da "malign sitoloji" olarak kabul edilmesi olabilir. İİAB işlemine bir sitopatoloğun eşlik etmemesinin YNO' yu artırdığı gösterilmiştir (Agcaoglu ve ark., 2013). Bu çalışmada da uygulanan İİAB işlemlerine sitopatoloğ eşlik etmemiştir dolayısıyla bu durum çalışmamızdaki yanlış negatiflik oranını artıran bir başka faktör olabilir.

Bozbıyık ve ark. İİAB' nin 4 cm'den büyük tiroid nodüllerinde %55,5 duyarlılık, %85 özgüllük ve %9,7 YNO olduğunu göstermişlerdir (Bozbıyık ve ark., 2017). Bizim çalışmamızda ise 4 cm' den büyük nodüller için İİAB' nin duyarlılığı 50.0%, özgüllüğü %63.2 ve YNO %25.0 olarak saptanmıştır. Yine bizim çalışmamızda 4 cm' den küçük nodüller için duyarlılık, özgüllük ve YNO sırasıyla %100.0, %28.4, %0 olarak saptanmıştır. Hemmati ve ark. 4 cm' den büyük nodüllerdeki İİAB' nin duyarlılığını ve YNO' sunu 4 cm' den küçük nodüllerinkiyle karşılaştırdıklarında duyarlılığın %100.0'den %95.0'e; YNO' nun da 0%' dan %4.0'e yükseldiğini göstermişlerdir (Yeh ve ark., 2004). Karadeniz ve ark. da yine 4 cm' den büyük nodüllerde İİAB' nin duyarlılığının %53.0' den %15.0'e gerilediğini, YNO' sunun %46.0'dan %84.0'e yükseldiğini belirtmişlerdir (Karadeniz ve ark., 2019). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 4 cm'den büyük nodüllerde 4 cm' den küçük nodüllerle kıyaslandığında İİAB' nin duyarlılığının %100.0'den %50.0'ye; YNO' sunun da %0'dan %25.0'e yükseldiği bulunmuştur. Yine benzer şekilde bizim çalışmamızda nodül çapı 3 cm' nin üzerine çıktığında 3 cm' den küçük nodüllerle karşılaştırıldığında İİAB' nin duyarlılığının 100.0%' den %66.7'ye düştüğü YNO' nun ise %0'dan %16.0' ya yükseldiği görülmüştür. Tiroid nodüllerinin yönetiminde İİAB' nin yüksek yalancı pozitiflik oranları gereksiz tiroidektomilere, yüksek YNO ise tiroid kanserlerinin atlanmasına, tedavinin gecikmesine ve kötü prognoza sebebiyet vermektedir. Yeh ve ark. İİAB ile saptanamayan tiroid kanserlerinde tedavinin 28,2 ay geciktiğini ve bu hastalarda kapsül ve damar invazyonunun

daha yüksek oranda görüldüğünü bildirmişlerdir (Yeh ve ark., 2004). Bu nedenle İİAB' nin YNO' su prognozu etkileyen önemli bir faktördür. Ancak, benign sitolojili nodüllerin sadece düşük bir oranının (yaklaşık %10-15) ameliyat ediliyor olması nedeniyle gerçek YNO' yu belirlemek zordur (Gharib ve Goellner, 1993). Çalışmamızda nodül çapı 4 cm' nin üzerine çıktığında 3 cm' nin üzerine çıkmasına kıyasla İİAB' nin YNO' sunun daha fazla arttığı saptandı (0%-25.0% / 0%-16.0%) ayrıca bu çalışmadaki İİAB' nin yalancı negatif sonuç vermiş olduğu dört nodülün de çaplarının 4 cm' nin üzerinde olduğu belirlendi. İİAB' nin geniş çaplı tiroid nodüllerindeki güvenilirliğiyle ilgili farklı çalışmalarda özellikle 4 cm ve üzerindeki nodüllerde artmış YNO sebebiyle tanısal lobektomi önerilmiştir (Bozbiyık ve ark., 2017; McCoy ve ark., 2007; Pinchot ve ark., 2009; Wharry ve ark., 2014). Bizim çalışmamızda bu çalışmalara benzer şekilde çapı 3 cm' nin üzerindeki geniş çaplı nodüllerde özellikle de 4 cm' nin üzerindeki nodüllerde İİAB' den elde edilecek olan benign sonuçlara kuşku ile yaklaşılması gerektiğini ve bu nodüllerde diagnostik tiroidektomilerin tedavi gecikmesini engelleyerek prognoza olumlu etki edebilecek iyi bir alternatif olduğunu göstermiştir. Hashimoto pozitif olan hastaların nodüllerindeki YNO negatif olan grup ile benzer bulunmuştur (%10.7 ve % 9.1) dolayısıyla hashimoto hastalığının tek başına İİAB' nin YNO' suna etki etmediği görülmüştür. Ekojenite açısından değerlendirildiğinde İİAB' nin YNO' sunun izoekojen ve hiperekojen nodüllere göre (3.8%) hipoekojen nodüllerde neredeyse üç katına çıktığı (11.1%) görülmüştür. Bu durum da hipoekojen nodüllerden yapılan ve benign sonuç alınan İİAB'lere izoekojen ve hiperekojen nodüllere kıyasla daha kuşkuyla yaklaşılması gerektiğini ortaya koymuştur. Literatürde tiroid nodüllerinin sitoloji/histoloji sonuçlarını karşılaştıran çalışmalar mevcuttur ancak bu çalışma bildiğimiz kadarıyla İİAB' nin histopatoloji sonuçlarıyla uyumlu ve uyumsuz olduğu grupları karşılaştıran literatürdeki ilk çalışmadır. Hastaların ve tiroid nodüllerinin tümünün aynı cerrah tarafından yönetilmiş olması ve yüksek sayıda nodül (n:152) üzerinde gerçekleştirilmiş olması bu çalışmanın güçlü yanlarıdır. Retrospektif tasarımı, tüm USG ve İİAB işlemlerinin aynı uzman tarafından yapılmamış olması, İİAB işlemlerinin bir patoloğun refakatinde yapılmamış olması, tüm sitolojilerin aynı patolog tarafından değerlendirilmemiş olması ve tek merkezli olması ise bu çalışmanın ana kısıtlılıklarıdır.

Sonuç

Tiroid nodüllerinin yöneriminde İİAB büyük önem taşımaktadır. Ancak İİAB sonuçlarına göre cerrahi tedavi ya da takip kararı verilirken İİAB' nin kısıtlılıkları mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışma nodül çapı 3 cm' nin altındaysa İİAB sonucunun histopatoloji

sonuçlarıyla daha fazla uyumlu olduğunu nodül çapı 3 cm' nin üstüne çıktığında sitoloji/histoloji uyumunun azaldığını göstermiştir. Dolayısıyla nodül boyutu 3 cm ve üzerinde olduğunda İİAB sonucuna göre yönetim kararı verirken sitoloji sonucunun ne olduğundan bağımsız olarak dikkatli olunmalıdır. Yine bu çalışmada çapı 4 cm altında olan; çapı 3 cm'nin altında olup hashimoto hastalığı olmayan; ultrasonografik k-tirads kategorisi 4 veya 5 olan nodüllerde İİAB' nin duyarlılığı 100% ve YNO 0% olarak bulunmuştur. Dolayısıyla bu nodüllerden yapılan İİAB' lerin benign olarak raporlanan sonuçlarına diğer nodüllere kıyasla daha çok güvenebileceği saptanmıştır. Ultrasonografik olarak hipoekojen nodüllerden yapılan ve benign sonuç alınan İİAB' lere de yine kuşkuyla yaklaşılması gerektiği gösterilmiştir. Bu çalışma literatüre önemli katkı sağlamıştır ancak bu konuda nodüle ve İİAB işlemine ait sebepleri ve sitopatoloğun etkisi gibi faktörleri göz önünde bulunduran daha geniş çaplı ve iyi planlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Etik Onay: Bu çalışma Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: 2022/152) Yazar katkısı: Çalışmanın fikrinin oluşturulması EA, tasarımı EA, gerçekleştirilmesi EA ve AGŞ, verilerin analizi EA ve AGŞ, makalenin hazırlanması EA ve AGŞ tarafından gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Agcaoglu O, Aksakal N, Ozcinar B, Sarici IS, Ercan G, Kucukyilmaz M et al. (2013). Factors that affect the false-negative outcomes of fine-needle aspiration biopsy in thyroid nodules. *International Journal of Endocrinology*, <https://doi.org/10.1155/2013/126084>.
- Alexander EK, Marqusee E, Orcutt J, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM et al. (2004). Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. *Thyroid*, 14(11), 953-958.
- Bozbiyık O, Öztürk Ş, Ünver M, Erol V, Bayol Ü, Aydın C. (2017). Reliability of fine needle aspiration biopsy in large thyroid nodules. *Turkish Journal of Surgery*, 33(1), 10-13.
- Cibas ES, Ali SZ (2017). The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*, 27(11), 1341-1346.
- Çahalov M, Makay Ö, İçöz G, Akyıldız M, Yılmaz M. (2013). What should be done in thyroid nodules less than two centimeters, ultrasonographically suspicious and cytologically benign? *Turkish Journal of Surgery/Ulusal cerrahi dergisi*, 29(4), 167-170.

- Davies L, Welch HG. (2014). Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 140(4), 317-322.
- Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A et al. (2015). The natural history of benign thyroid nodules. *Jama*, 313(9), 926-935.
- Gharib H, Goellner JR. (1993). Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Annals of Internal Medicine*, 118(4), 282-289.
- Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. (1993). Fine-needle aspiration cytology of the thyroid: a 12-year experience with 11,000 biopsies. *Clinics In Laboratory Medicine*, 13(3), 699-709.
- Hegedüs L. (2004). Clinical practice: The thyroid nodule. *N Engl J Med*, 351, 1764-1771.
- Hershman JM, Cheng S, Gianoukakis AG. (2011). Update in thyroidology 2010. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(1), 9-14.
- Karadeniz E, Yur M, Temiz A, Akçay MN. (2019). Malignancy risk for thyroid nodules larger than 4 cm and diagnostic reliability of ultrasound-guided FNAB results. *Turkish Journal of Surgery*, 35(1), 13-18.
- McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, Otori NP, Carty SE, Yim JH. (2007). The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery*, 142(6), 837-844.
- Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard BA et al. (2014). Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*, 81, 1-122.
- Pinchot SN, Al-Wagih H, Schaefer S, Sippel R, Chen H. (2009). Accuracy of fine-needle aspiration biopsy for predicting neoplasm or carcinoma in thyroid nodules 4 cm or larger. *Archives of Surgery*, 144(7), 649-655.
- Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. (2000). Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: a retrospective study in 37,895 patients. *Cancer Cytopathology*, 90(6), 357-363.
- Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Maso LD. (2016). Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *New England Journal of Medicine*, 375(7), 614-617.
- Wharry LI, McCoy KL, Stang MT, Armstrong MJ, LeBeau SO, Tublin ME et al. (2014). Thyroid nodules (≥ 4 cm): can ultrasound and cytology reliably exclude cancer? *World Journal of Surgery*, 38, 614-621.
- Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. (2007). Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer Cytopathology*, 111(5), 306-315.
- Yeh MW, Demircan O, Ituarte P, Clark OH. (2004). False-negative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid*, 14(3), 207-215.