

# Tiroit Nodüllerinin Ultrasonografik, Sitolojik ve Histopatolojik Bulgularının İncelenmesi

## Evaluation of Ultrasonographic, Cytological and Histopathological Findings of Thyroid Nodules

Halime Önver<sup>1</sup>, Ali Osman Özbey<sup>2</sup>, Mahmut Duymuş<sup>3</sup>, Ömer Yılmaz<sup>1</sup>, Pinar Mercis Koşar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye, <sup>2</sup>Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

### ABSTRACT

**AIM:** To compare the ultrasound, cytological and histopathological findings of thyroid nodules undergone fine needle aspiration biopsy and to determine the efficiency of fine needle aspiration biopsy.

**METHODS:** The records of 1420 patients diagnosed with a thyroid nodule and undergone fine needle aspiration biopsy between January 1 and June 30, 2010 were evaluated retrospectively. The relation and consistency among the ultrasound, cytological and histopathological findings were analyzed.

**RESULTS:** The study included 1254 (88.3%) female and 166 (11.7%) male patients. The mean age of the patients was 49.48 years and 10.5% of the patients were operated. The mean nodule sizes of the patients managed with or without surgery were 25.5±14.20 mm and 17.62±9.69 mm, respectively. Surgical management option was negatively correlated with the size of the examined nodule ( $p<0.05$ ). The mean size of the benign and malignant nodules were 27.01 and 20.68 mm, respectively, and the difference was significant ( $p<0.001$ ).

**CONCLUSION:** Fine needle aspiration biopsy is a useful diagnostic tool for the evaluation of thyroid nodules and has a high consistency with ultrasound and histopathological findings. In the majority of the patients it helps to determine the next clinical management option.

**Key words:** biopsy; cell biology; diagnostic tests; pathology; thyroid gland; thyroid nodule

### ÖZET

**AMAÇ:** İnce iğne aspirasyon biyopsisi yapılan tiroit nodüllerinin ultrasonografi, sitoloji ve histopatoloji bulgularını karşılaştırmak ve ince iğne aspirasyon biyopsisinin etkinliğini belirlemek.

**YÖNTEM:** Radyoloji Kliniği'nde, 01 Ocak ve 30 Haziran 2010 tarihleri arasında tiroit nodülü saptanan ve ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan 1420 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Ultrasonografi, sitoloji ve histopatoloji bulguları arasındaki ilişki ve uyumluluk araştırıldı.

**BULGULAR:** Çalışmada 1254 (%88,3) kadın ve 166 (%11,7) erkek hasta yer aldı. Tüm hastaların yaş ortalaması 49,48 yılı ve hastaların %10,5'i (n=152) ameliyat edildi. Ameliyat olan ve olmayan hastalardaki ortalama nodül çapları sırasıyla 25,5±14,20 mm ve 17,62±9,69 mm'dir. Cerrahiye alınma ile nodül büyüklüğü arasında ters yönde ilişki tespit edildi ( $p<0,05$ ). Benign ve malign nodüllerin ortalama büyüklükleri sırası ile 27,01 mm ve 20,68 mm'dir ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ).

**SONUÇ:** İnce iğne aspirasyon biyopsisi tiroit nodüllerinin değerlendirilmesi için yararlı bir tanı yöntemidir ve ultrasonografi ve histopatoloji bulgularıyla uyumluluğu yüksektir. Hastaların çoğunda daha sonraki klinik sağaltım seçeneğini belirlemede yardımcıdır.

**Anahtar kelimeler:** biyopsi; hücre biyolojisi; tanısal testler; patoloji; tiroit bezi; tiroit nodülü

### Giriş

Tiroit hastalıkları bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık görülen hastalıklardandır. Ultrasonografi (US) ile yetişkin popülasyonun %10–67'sinde ve otopsi serilerinde ise tiroit bezlerinin %50'sinden fazlasında nodül saptanmıştır. Saptanan bu nodüllerin %9,2 ile 14,8'inde sitolojik tanıda malignite saptanması malign-benign ayrımını önemli kılmaktadır<sup>1</sup>.

Tiroit nodülleri toplumda sık görülmesine rağmen, tiroit kanseri tüm kanserlerin %1'inden azını oluşturur. Ayrıca tüm kanser ölümlerinin de %0,5'inden azından tiroit kanserleri sorumludur<sup>2</sup>. Bu oran düşük olsa da, bu kanserlerin çoğunlukla yavaş seyirli olmaları, tedavi sonrası hastaların yaşam sürelerinin uzun olması nedeniyle erken tanılarını çok önemlidir.

Tiroit nodülü saptanan hastaların radyolojik olarak görüntülenmesi hastalığın erken tanı, takip ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Tiroit nodüllerinin tanısında amaç, seyrek görülen malign nodüllerin doğru teşhis edilmesini ve cerrahi

Mahmut Duymuş, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Kampüsü, Radyoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye, Tel. 0474 2251150 Email. mahmutduymus1@yahoo.com  
Geliş Tarihi: 08.03.2013 • Kabul Tarihi: 18.07.2013

olarak çıkarılmalarını sağlamak ve benign nodül saptanan hastaları gereksiz cerrahi işlemlerden korumaktır<sup>3</sup>.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) tiroit lezyonlarının tanısında birinci seçenektir. US kılavuzluğunda yapılması ile özellikle derin yerleşimli ve küçük nodüllerde tanı oranı artmakta, dolayısıyla tiroit kanserlerinin erken evrede daha fazla oranda tanınması sağlanmaktadır. İİAB'nin ana rolü benign nodülleri, malign nodüllerden ayırarak tedavinin cerrahi mi yoksa konservatif mi olacağı yönünde bilgi sunmasıdır<sup>4</sup>. Ancak İİAB her zaman tiroit nodülünün karakterine ait yeterli veya doğru bilgiyi vermeyebilir. Bu durumda tiroit sitoloji sonuçlarının cerrahi veya kor biyopsi gibi doku örneği ile histolojik uyumu irdelenmelidir<sup>5</sup>.

Çalışmamızda; kliniğimizde tiroit nodüllerine yönelik gerçekleştirilen İİAB sitoloji sonuçlarını incelemeyi, sınıflamayı, US sonuçları ve varsa cerrahi sonuçları ile elde edilen histoloji sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

## Yöntem

Çalışmada, Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği US ünitesinde, 01 Ocak ve 30 Haziran 2010 tarihleri arasında incelemeye alınan ve tiroit nodülü bulunan 1420 hastanın İİAB sonuçları değerlendirildi. Kliniğimizde yapılan US incelemesi sonrasında İİAB istenmiş ve gerçekleştirilmiş hastalara ait veriler retrospektif olarak incelendi. Çalışma için etik kurul kararı alındı ve çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldı, ayrıca dijital ortamda dosya analizi yapmak için yetkili birimlerden izin alındı. Dosya analizleri hastane bilgi kayıt sistemi üzerinden dijital ortamda yapıldı.

US incelemeleri ve biyopsiler 7.5 MHz'lik transduser kullanılarak Toshiba Xario (Toshiba medikal sistem, Japonya) cihazı ile gerçekleştirildi.

US işlemi hasta supin pozisyondayken, boyun ekstansiyona getirilerek gerçekleştirildi. Sonografik incelemede tiroit bezinde saptanan nodüllerin boyutları, sayısı, ekojenitesi (hiperekoik, izoekoik, hipoekoik, heterojen), nodülün içeriği (solid, solid-kistik, kistik, mikro kalsifikasyon varlığı) değerlendirilip, nodülde periferik halonun olup olmadığı araştırıldı.

Klinisyen tarafından hikayesi alınmış, fizik muayenesi yapıldıktan ve tiroit fonksiyon testleri değerlendirildikten sonra, nodül şüphesi halinde radyoloji kliniğine gönderilen hastalara US tetkiki yapılmaktadır. Nodül saptanan hastalar US eşliğinde İİAB için kliniğimize gönderilmektedir. İİAB için 20 Gauge

iğnesi olan 10 ml'lik enjektörler kullanıldı. İİAB'ler hasta yatar pozisyondayken anestezi kullanılmadan bu konuda en az iki yıl tecrübeli uzman radyolog tarafından gerçekleştirildi. Supin pozisyondayken boyun ekstansiyona getirilerek biyopsi alınacak bölge %10'luk povidon-iyodür ile temizlendi. İİAB, US eşliğinde soliter nodülden veya multipl nodülü olanlarda, sonografik olarak malignensi özelliği en yüksek olan nodülden alındı. İğnenin hedef nodüle ilerletilmesi ve iğnenin nodül içerisinde hareketi US ile izlendi. Biyopsiler, genellikle iğne transduser aksına dik veya 45 derecelik açı ile gönderilerek yapıldı. İşlem sırasında hemorajiye neden olmamak için genellikle aspirasyon yapılmayıp, iğne nodül içerisinde ileri geri hareket ettirildi. Yetersiz materyal durumunda işlem minimal aspirasyonla tekrarlandı. Çapı bir santimetrenin üzerindeki nodüller ile sonografik olarak malignite açısından şüpheli ve ulaşılabilecek bir cm'den küçük nodüllere biyopsi yapıldı. Alınan materyal lam üzerine püskürtülerek havada kurutulmaya bırakıldı. Lamalar bir karton üzerine sabitlendi ve biyopsilerin hangi nodülden alındığı not edildi. Kartona sabitlenmiş lamalar hastanemiz patoloji bölümüne gönderildi. Biyopsi işleminin hangi lobdan ve nodülden gerçekleştirildiği hastane bilgi işlem sistemine kaydedildi.

Biyopsi materyalleri hastanemiz patoloji laboratuvarında değerlendirildi. Havada kurutulan preparatlar May-Grünwald-Giemsma boyası ile boyanıp ışık mikroskopunda incelendi.

Sitoloji sonuçları hastanemiz patoloji bölümünde de uygulanan Bethesda sistemine göre, yedi kategoriye ayrıldı:

1. Benign (benign follüküler nodül, kronik lenfositik tiroidit, regresif değişiklikler, tiroidit zemininde dominant nodül, kolloid, hurtle hücreli adenomatoid nodül, selüler adenomatoid nodül, regresif değişiklikler gösteren hiperplastik nodül),
2. Malign,
3. Malignite şüphesi,
4. Yetersiz materyal,
5. Önemi belirsiz atipi,
6. Follüküler neoplazi ya da şüphesi,
7. Hurtle hücreli neoplazi ya da şüphesi.

Ameliyat olanların histoloji sonuçları ile sitoloji sonuçları karşılaştırıldı. Ameliyat olan 152 hastanın histopatoloji sonuçları altın standart alınarak duyarlılık, özgüllük, doğruluk oranı, negatif beklenen değer ve pozitif beklenen değer hesaplandı.

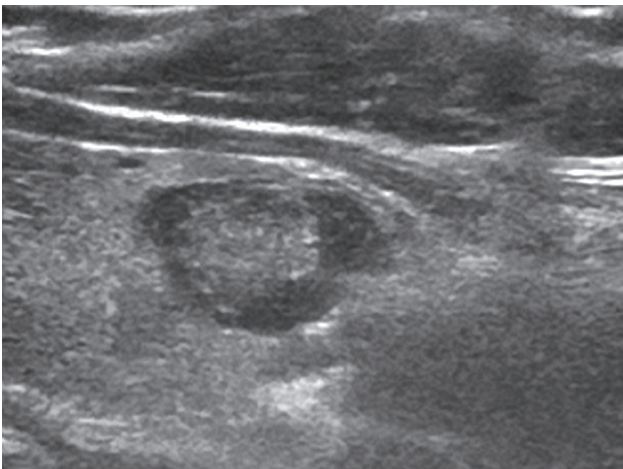
Tüm hastaların US raporları değerlendirildi. US raporunda; nodül sayısı, İİAB uygulanan nodülün çapı, ekojenitesi (hiperekoik, izoekoik, hipoekoik, heterojen), içeriği (solid, solid-kistik, kistik, mikrokalsifikasyon varlığı), nodülde periferik halonun olup olmadığı not edildi. US, sitoloji ve cerrahi yapılan hastalarda histopatoloji bulguları karşılaştırıldı (Resim 1 ve 2).

### İstatistiksel Analiz

Analiz için SPSS 17 versiyonu kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak belirtildi. Tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Karşılaştırmalı istatistikler için student t testi kullanıldı. Anlamlılık değeri  $p<0,05$  alındı.



**Resim 1.** Periferde yoğun, merkezde az kanlanma izlenen izoekoik solid nodül (patolojik olarak benign nodül).



**Resim 2.** Periferde kalın halosu izlenen izoekoik solid nodül.

### Bulgular

Çalışmaya alınan 1420 hastanın; 1254'ü kadın (%88,3), 166'sı erkekti (%11,7). Tüm hastaların yaş ortalaması  $49,48\pm 11,2$  yıl olarak hesaplandı. Kadın erkek oranı 15/2 olarak hesaplandı.

Nodül boyutlarının ortalaması  $18,47\pm 10,5$  mm (3–75 mm) olarak hesaplandı. Cerrahiye verilen hastaların ortalama nodül çapı  $25,5\pm 14,20$  mm, cerrahiye verilmeyen hastaların ortalama nodül çapı  $17,62\pm 9,69$  mm'dir. Cerrahiye alınma ile nodül büyüklüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $p<0,05$ ).

Hastaların 152'sine (%10,5) cerrahi tedavi uygulandı. Cerrahi sonrası histopatolojik inceleme sonuçları bulunan 152 hastada, benign nodüllerin ( $n=117$ ) ortalama çapı 27,01 mm, malign nodüllerin ( $n=35$ ) ise ortalama çapı 20,68 mm olarak ölçüldü. Malign nodüllerin ortalama çapı benign nodüllerden daha küçük olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Bizim serimizde nodül büyüklüğü ile malignite açısından ters yönde bir ilişki tespit edildi.

Biyopsi alınan 1420 nodülün US'de; 975/1420 tanesi (%68,7) mikst-heterojen, 434/1420 tanesi (%30,6) solid, 11/1420 tanesi (%0,8) kistik natürdeydi. US raporları incelendiğinde kısaca şu verilere ulaşılabilmektedir: 1420 nodülden 808/1420 tanesinin (%46,9) ekojenitesi hakkında, 218/1420 nodülde kalsifikasyon hakkında, 182/1420 nodülde halo hakkında bilgi verilmiştir. Bu nodüllere ait ayrıntılı sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Cerrahiye giden 152 hastanın patoloji sonuçları 117/152'sinde (%76,9) benign, 35/152'sinde (%33,1) ise malign olarak tespit edildi. Sitopatoloji sonuçları ile histopatoloji sonuçları karşılaştırıldığında Tablo 2'deki sonuçlara ulaşılmıştır. Tablo 3'te ise bu 152 hastaya ait nodüllerin US özellikleri ile histopatolojik tanıları ayrıntılı olarak gösterilmektedir.

Histopatolojide malignite tanısı olan 35 hastanın 25'inin (%74,2) ekojenitesi belirtilmiş olup bunların 21'i (%84) hipoekojen, üçü (%12) izoekojen, biri (%4) ise hiperekojendi. On malign nodülün ise ekojenitesi belirtilmemişti. Otuz beş malign nodülün 15'i (%42,9) solid, 20'si (%57,1) ise mikst/heterojen olarak belirtilen gruptaydı.

İİAB'nin maligniteyi tespit etmedeki doğruluk, özgüllük, duyarlılık, negatif ve pozitif beklenen değeri hesaplamaları sırasıyla %90,7, %100, %40, %90,1 ve %100 olarak bulundu. Malign sitolojije ek olarak

**Tablo 1.** Tiroit nodüllerinin değerlendirilmesinde ultrasonografik (US) ve sitolojik bulguların uyumluluğunun incelenmesi

US özelliği	Sitoloji	Benign n (%)	Şüpheli n (%)	ÖBA n (%)	YM n (%)	Malign n (%)	FNS n (%)	HHNS n (%)
Hiperekoik (n=128)		65 (%50,8)	4 (%3,1)	23 (%18)	35 (%27,3)	-	-	1 %0,8
İzoekoik (n=276)		169 (%61,2)	5 (%1,8)	38 (%13,8)	61 (%22,1)	-	1 (%0,4)	2 (%0,7)
Hipoekoik (n=404)		186 (%46)	21 (%5,2)	37 (%9,2)	151 (%37,4)	5 (%1,2)	4 (%1)	-
Mikrokalsifikasyon (n=180)		98 (%54,4)	4 (%2,2)	29 (%16,1)	45 (%25)	3 (%1,7)	1 %0,6	-
Kaba kalsifikasyon (n=26)		8 (%30,8)	1 (3,8)	8 (%30,8)	9 (34,6)	-	-	-
Periferik kalsifikasyon (n=12)		3 (%25)	-	-	9 (%75)	-	-	-
Halo (n=182)		107 (%58,8)	3 (%1,6)	32 (%17,6)	37 (%20,3)	-	2 (%1,1)	1 (%0,5)

ÖBA: önemi belirsiz atipi, YM: yetersiz materyal, FNS: folliküler neoplazi şüphesi, HHNS: Hurtle hücreli neoplazi şüphesi

**Tablo 2.** Tiroit nodüllerinde sitopatolojik ve histopatolojik tanıların uyumluluğu

Sitolojik tanı (n)	Histopatolojik tanı	
	Benign n (%)	Malign n(%)
Benign (61)	55 (90,1)	6 (9,9)
Malign (4)	-	4 (100)
ÖBA (24)	14 (58,4)	10 (41,6)
Malignite şüphesi (29)	16 (55,1)	13 (44,9)
Yetersiz materyal (25)	23 (92)	2 (8)
FNS (6)	6 (100)	-
HHNS (3)	3 (100)	-
Toplam (152)	117 (76,9)	35 (33,1)

ÖBA: önemi belirsiz atipi, FNS: folliküler neoplazi şüphesi, HHNS: Hurtle hücreli neoplazi şüphesi

**Tablo 3.** Ameliyat edilen 152 hastadaki tiroit nodüllerinin ultrasonografi ve histopatoloji bulgularının uyumluluğu

US özelliği (n)		Histopatolojik sonuç	
		Benign nodül (n=117)	Malign nodül (n=35)
Solid/kistik (152)	Solid (43)	28 (%65,1)	15 (%34,9)
	Mikst/heterojen (109)	89 (%81,7)	20 (%18,3)
Ekojenite (81)	Kist	-	-
	Hiper (9)	8 (%88,9)	1 (%11,1)
	İzo (29)	26 (%89,7)	3 (%11,1)
	Hipo (43)	22 (%51,8)	21 (%48,2)
Kalsifikasyon (30)	Mikro (23)	15 (%65,7)	8 (%34,3)
	Kaba (7)	6 (%85,7)	1 (%14,3)
	Periferik	-	-
Periferik halo (18)		15 (%83,3)	3 (%16,7)

malignite şüphesi tanısı alan olgularda istatistiksel hesaplamaya eklendiğinde; doğruluk oranı %76,5 olurken, özgüllük ve duyarlılık %77,4 ve %73,9 olmaktadır.

## Tartışma

Çalışmamızda İİAB'nin histopatolojik tanıda vazgeçilmez bir uygulama olduğunu, nodülün sonografik özellikleri ile histopatolojik sonuçlarının uyum içinde olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızda tiroit bezindeki lezyonlara uygulanan İİAB'lerin, sitolojik olarak %77,5'i benign, %0,8'i malign, %3,6'ı malignite şüphesi, %16,8'i önemi belirsiz atipi, %0,7'si folliküler neoplazi şüphesi, %0,6'si Hurtle hücreli neoplazi şüphesi idi.

Literatürde benign aspiratlar %53-90, malign aspiratlar %1-10, şüpheli malign aspiratlar %5-23, önemi belirsiz atipi (ÖBA) %3-18, yetersiz aspiratlar %2-32

arasında değişmektedir<sup>4,6-8</sup>. Bizim çalışmamızda malign ve malignite şüphesi tanısı olarak değerlendirilen aspiratların oranı literatürdeki oranlara kıyasla düşük, ÖBA tanısı olarak değerlendirilen aspiratların oranı literatürde belirtilen değerlerin ortalamasından yüksek olarak tespit edildi.

Çalışmamızda malign tiroit lezyonlarının tanısında, İİAB'nin doğruluk oranı %90,7 olarak bulunmuştur. Malignite şüphesi tanısı alan olgular da dahil edildiğinde doğruluk oranı %90,7 den %76,5'e düşmektedir. Literatürde doğruluk oranı %80-99 arasında değişmektedir<sup>6,8</sup>.

Özgüllük, negatif (benign) olarak rapor edilen olgular arasında gerçek negatiflerin yüzdesidir. Yalancı pozitif olgular İİAB'nin özgüllüğünü düşürür. İstatistiksel hesaba yalnız malign tanısı konulan İİAB'ler katıldığında, bizim serimizde yalancı pozitif yoktur ve

İİAB'nin özgüllüğü %100'dür. Literatürde İİAB'nin özgüllüğü %47,4–100 arasında değişmekte ve genelde %95'in üzerindedir. Fakat özgüllüğü hesaplarken bazı çalışmalar sadece sitoloji malign olguları, bazı çalışmalar sitoloji malign olgulara ek olarak şüpheli malign olguları da göz önünde bulundurmaktadır<sup>6,9-15</sup>.

Gharib ve Goellner'in 10971 İİAB'den oluşan serisinde 1750 cerrahi spesimeni bulunan olgu vardır. Bunların 682'si sitolojik olarak maligndir ve özgüllük %98 olarak saptanmıştır<sup>8</sup>. Lopez ve arkadaşları 1042 İİAB'ni incelemişlerdir. Sitolojik olarak 54'ü malign olup 46'sının cerrahi spesimeni mevcuttur. Kırkbeşinin histolojik olarak malign olduğu doğrulanmıştır ve özgüllük %99,8 olarak saptanmıştır<sup>7</sup>. Altavilla ve arkadaşlarının çalışmasında tiroidektomi materyali bulunan 257 İİAB'nin sitolojik olarak 20'si maligndir. Yalancı pozitif olguları bulunmamaktadır ve İİAB'nin özgüllüğü %100 olarak saptanmıştır<sup>6</sup>. Amrikachi ve arkadaşlarının 6226 İİAB'den oluşan serilerinde cerrahi spesimeni bulunan 354 İİAB'nin 85'i sitolojik olarak maligndir. Yedi olgu yalancı pozitif olup özgüllük %88,3'dür<sup>16</sup>. Werga ve arkadaşları 117'si malign sitolojiye sahip 3958 İİAB materyalini incelemişlerdir. Yüzonyedi İİAB'nin 93'ünün cerrahi sonucu mevcut olup iki yalancı pozitif olguları bulunmaktadır ve özgüllük %98,8'dir<sup>17</sup>.

Çalışmamızda malign sitolojiye sahip olgulara ek olarak malignite şüphesi tanısı alan olgularda istatistiksel hesaplamaya dahil edildiğinde özgüllük %100 den %77,4'e düşmüştür. İstatistiksel hesaplamaya malignite şüphesi grubu katıldığında diğer yazarların çalışmalarında İİAB'nin özgüllüğü şu şekilde değişmiştir: Klemi ve arkadaşlarının çalışmasında %100'den %93'e, Werga ve arkadaşlarının %98,8'den %64,7'ye, Altavilla ve arkadaşlarının çalışmasında %100'den %81,3'e<sup>6,9,17</sup>.

Yalancı pozitif: sitolojik olarak malign, histolojik olarak benign tanısı alan lezyonlardır. Literatürde yalancı pozitif sonuca en sık neden olan lezyonlar adenomlardır<sup>18,19</sup>. Nadir bir adenom tipi olan hyalinize trabeküler adenom da sıklıkla papiller karsinom tanısı almaktadır, çünkü papiller karsinom için karakteristik olan nükleer çentik ve inklüzyon gibi ortak sitolojik bulgulara sahiptir. Yanlış pozitif sonuca neden olan diğer lezyonlar dishormonogenetik guatr, Hashimoto tiroiditi (lenfoma ya da Hurtle hücreli kanser ile karışabilir), Graves hastalığı (hipersellülarite neoplazm lehine yorumlanabilir)<sup>18,19</sup>. Radyoterapi ya da kemoterapi sonrası tiroitte meydana gelen değişiklikler de yalancı pozitif sonuca neden olan diğer lezyonlardır<sup>19</sup>. Amrikachi ve

arkadaşlarının çalışmasında sitolojik tanısı papiller karsinom olan altı olgu ve malignite şüphesi olan bir olgu olmak üzere toplam yedi olgunun histopatolojik olarak biri folliküler adenom ve Hashimoto tiroiditi, biri folliküler adenom, biri multinodüler guatr (MNG), biri subakut granümatöz tiroidit, biri benign kistik nodül, biri atipik adenom ve biri de Hurtle hücreli adenomdur<sup>16</sup>. Chang ve arkadaşlarının çalışmasında yalancı pozitif dokuz olgudan dördü histolojik olarak papiller tiroit karsinomu tanısı almıştır. Diğer beş olgu ya nükleer pleomorfizm ve belirgin nükleol sebebiyle malign tanısı verilmiştir<sup>20</sup>. Chow ve arkadaşlarının çalışmasında üç yalancı pozitif sonuç bulunmaktadır. Bu hastaların histopatolojik tanıları; bir olguda hemorajik kist, bir olguda skuamöz metaplazi gösteren hiperplastik nodül ve bir olguda da atipik folliküler adenomdu<sup>21</sup>.

Çalışmamızda malign sitolojik olgular göz önüne alındığında yalancı pozitif olgu bulunmamaktadır. Sitolojik incelemede sekiz hasta malign tanı almış olup bunların dördünün cerrahi sonucu bulunmaktadır. Üç hasta sitolojide papiller tiroit karsinomu tanısı almış ve bunlar histopatolojik inceleme sonucunda da aynı tanıyı almışlardır. Bir hasta sitolojide malign sitoloji tanısı alıp öncelikle anaplastik tiroit karsinomu olarak değerlendirilmiş, histolojide ise medüller karsinom olarak raporlanmıştır. Malignite şüphesi tanısı alan olguların ise 16'sı (16/29) histolojide benign tanı almıştır (malignite şüphesi tanısı alanların 16'sı yalancı pozitif). Bunların; dokuzu MNG, ikisi FA (folliküler adenom), biri OİT (otoimmün tiroidit), üçü MNG+FA, biri OİT+MNG ve biri OİT+MNG+FA'dır.

Çalışmamızda sitolojik olarak malignite şüphesi tanısı alan olguların cerrahi spesimenlerinde %44,8 oranında (13/29) malignite saptanmıştır (malignite şüphesi tanısı alanlar dikkate alındığında gerçek pozitif olgular). Saptadığımız oran literatürdeki %7–40 arasında değişen oranların biraz üzerindedir<sup>7,16,17,22</sup>. Bu 13 olgunun histolojisinde nodüllerin 11'i papiller tiroit karsinomu, ikisi malign potansiyeli belirsiz iyi diferansiyel tiroit kanseri tanısı almıştır.

Folliküler neoplazm şüphesi ve HHNS (Hurtle hücreli neoplazi şüphesi) tanısı alan olgular bazı çalışmalarda malignite şüphesi kategorileri içerisinde bazı çalışmalarda ise ayrı olarak sınıflandırılmıştır. Malignite şüphesi kategorisinde değerlendirilen çalışmalarda malignite şüphelerinin; Chang ve ark.'nın çalışmasında %22,4'nü, Lopez ve arkadaşlarının çalışmasında %95,4'ünü oluşturmuştur<sup>20</sup>. Aynı kategoride değerlendiren, Yang ve ark.'nın çalışmasında ise 4703 İİAB içerisinde %11,6

olarak bulunmuştur<sup>4</sup>. Bazı çalışmalarda sitolojik tanısı folliküler/HH neoplazm şüphesi olarak değerlendirilen olgulardan hiçbirinin folliküler veya Hurtle hücreli karsinom tanısı yoktur ve %30 ile %60 oranında histolojik tanıları nodüler hiperplazi olarak değerlendirilmiştir. Bizim serimizde FA/HHNŞ tanısı alan hasta grubu %0,9 olup literatüre kıyasla çok düşüktür; sitolojik tanısı folliküler neoplazi şüphesi olan yedi hastanın altısının ve HHNŞ tanısı olan altı hastadan üçünün cerrahi sonuçları mevcuttu. Sitolojide folliküler neoplazi şüphesi tanısı alan hastaların histolojide; üçü nodüler guatr ve folliküler adenom, biri nodüler guatr ve otoimmün tiroidit, biri hyalinize trabeküler adenom, biri hyalinize trabeküler adenom ve otoimmün tiroidit tanısı almıştır. Sitolojide HHNŞ tanısı alan hastaların ise histolojide; biri folliküler adenom, biri nodüler guatr ve folliküler adenom, biri nodüler guatr ve otoimmün tiroidit tanısı almıştır. Sonuçlarımız bazı literatür bulguları eşliğinde değerlendirildiğinde İİAB'nin folliküler neoplazmlar için ideal bir tanı yöntemi olmadığını düşündürmektedir.

Sitolojik olarak folliküler/Hurtle hücreli adenom ile folliküler/Hurtle hücreli karsinom ayrımı için histolojik olarak kapsül veya damar invazyonu, ekstra tiroidal dokuya yayılım ya da nodül veya uzak metastazın görülmesine ihtiyaç vardır<sup>23</sup>.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde malignite şüphesi olgularında İİAB'ye ek olarak intraoperatif konsültasyon (frozen section) yapılmasının tanıda doğruluğu artırdığı ve cerrahinin şeklini belirlemede İİAB'yi tamamlayıcı bir yöntem olduğu gözlenmektedir<sup>10,24-27</sup>.

Çalışmamızda tüm hastaların sitoloji sonuçlarının %16,8'i ve cerrahiye giden hastaların ise %15,5'i önemi belirsiz atipi olarak değerlendirilmiştir. Cerrahi sonrasında bu hastaların %41,6'sında malignite tespit edilmiş olup, bu oran literatürde belirtilen oranlardan yüksektir.

ÖBA tanısı literatürlerde sitolojik tanıların %3–18'ni oluşturmaktadır. ÖBA tanısı konusunda tam bir fikir birliği mevcut değildir. Fikir birliği olsaydı sitolojik tanıların %7'si bu tanıyı alabilirdi. Bu konuda Jack Yang ve arkadaşlarının çalışmasında 4703 olgudan 152 (%3,2) hasta sitolojide ÖBA tanısı almış, bunların 52'sine cerrahi uygulanmış (19 NG, 14 Hashimoto tiroiditi, yedi folliküler adenom, iki Hurtle hücreli adenom, iki Hurtle hücreli karsinom, sekiz papiller tiroid karsinomu tanısı) ve %19,2'sinde malign lezyon izlenmiştir<sup>4</sup>.

Duyarlılık pozitif (malign) olarak rapor edilen olgular arasında gerçek pozitiflerin yüzdesidir. Literatürde

tiroit lezyonlarında İİAB'nin duyarlılığı %55–99 arasında değişmekte olup genellikle %90'nın üzerindedir<sup>9-15</sup>. Bu oranın saptanmasında bazı çalışmalarda sadece sitolojik olarak malign tanısı alan olgular, bazı çalışmalarda ise malign ve malignite şüphesi tanısı alan olgular hesaba katılmıştır. Çalışmamızda duyarlılık malign olgular hesaba katıldığında %40, malign ve malignite şüphesi tanısı alan olgular hesaba katıldığında ise %73,9 olarak saptanmıştır. Yalancı negatif (sitolojik olarak benign, histolojik olarak malign tanısı alan İİAB'ler) olgular İİAB'nin duyarlılığını düşürmektedir. Yalancı negatif sonuçlar İİAB ile saptanmamış malign lezyonları gösterdiği için önemlidir. İİAB'nin bildirilen yalancı negatiflik oranı %1–16 arasında değişmektedir<sup>6,8,28</sup>. Literatürde yalancı negatif sonuca sıklıkla yol açan lezyonlar dominant nodülün gölgelediği küçük neoplazmlar, mikrokarsinomlar ve kistik lezyonlardır<sup>20,29</sup>. Bunların yanı sıra papiller karsinomun folliküler varyantı, benign natürde hücrelerin izlendiği folliküler karsinomlar, inflamatuvar anaplastik karsinom, Hashimoto tiroiditi zemininde lenfoma yalancı negativiteye neden olan diğer lezyonlardır<sup>19</sup>. Amrikachi ve arkadaşlarının çalışmasında sitolojik olarak benign tanısı alan 64 olgudan 11'i yalancı negatif olup histolojik olarak dokuzu papiller karsinom, biri Hurtle hücreli karsinom, biri de folliküler karsinomdur. Bu olgulardan yaymalarına ulaşılabilen yedisinin dördünde bol kolloid ve benign özellikte foliküller izlenmişler ve bu olgularda, İİAB eşliğinde US kullanılmadığı için yalancı negatif sonuçların örnekleme hatasına bağlı olabileceğini ifade edilmiştir. Diğer üç olgunun yaymalarının da benign yerine yetersiz olarak değerlendirilmesi gerektiğini ifade etmişlerdir<sup>16</sup>. Chang ve arkadaşlarının çalışmasında 129 papiller karsinom olgusunun 19'una sitolojik olarak benign tanısı verilmiştir. Yalancı negatif sonuçları tümörlerin çapının küçük olmasına bağlamışlardır<sup>20</sup>. Chow ve arkadaşlarının çalışmasında üç yalancı negatif sonuç bulunmaktadır. Bu olguların cerrahi spesimenlerinden birinde papiller karsinom, birinde hiperplastik, bir nodülde mikrokarsinom, birinde de medüller karsinom izlenmiştir ancak yaymaların özellikleri belirtilmemiştir<sup>21</sup>.

Çalışmamızda duyarlılığın %40 gibi düşük bir oran olmasının sebebi gerçek pozitif (sitolojik ve histolojik tanısı malign) olgu sayısının az olmasına bağlanmıştır. Malignite şüphesi tanısı alan olgularda hesaplamaya katıldığında oranın %73,9'a yükselmesi ve histolojide malign olguların daha çok malignite şüphesi ve ÖBA gurubundan oluşması nedeniyle patoloğun yorumuyla alakalı olarak değerlendirilmiştir. Duyarlılığı

etkileyen diğer bir faktör olan yalancı negatif (sitolojik olarak benign, histolojik olarak malign) olgu sayısıdır. Çalışmamızda cerrahiye giden 61 benign olgu içerisinde altı tanedir. Bunların beşi multipl nodülleri olan hasta grubundan, biri ise tek nodülü olan hasta grubundandır. Yine bu olgulardan üçü papiller mikrokarsinom gibi örneklemeye bağlı yalancı negatifliğe yol açan olgulardandır. Tek nodülü olan olgunun patoloğun yorumuyla alakalı, multipl nodülleri olan olguların ise bunların histoloji sonuçlarının yarısının papiller mikrokarsinom olması da göz önüne alınarak örneklemenin yapıldığı nodül grubunun benign karakterli olmasına ve örnekleme alanına bağlı olarak yorumlanmıştır.

Literatürde histopatolojik tanısı malign olan olguların cerrahi spesimeni olan tüm olgulara oranı %17 ile %51 arasında değişmektedir. Çalışmamızda bu oran %22,3 olup literatür ortalamasının altındadır. Bu altı aylık süreçte 152 tiroidektomi materyalinde saptanan toplam 35 tiroit kanseri (%22,3) olgumuz mevcut olup bunların hepsine İİAB uygulanmıştır.

Çalışmamızda tek nodülü olan hasta yüzdesi % 24,4, multipl nodüllü hasta yüzdesi %75,6 olarak saptanmıştır. Bir çalışmada klinik kriterlerin (tek ya da multipl nodül, dominant nodül, 1 cm'den büyük nodül v.b) hiç birinin maligniteyle doğrudan ilişkisi olmadığı rapor edilmiştir<sup>30</sup>.

Çalışmamızda nodül boyutlarının ortalaması  $18,47 \pm 10,53$  mm (3–75 mm) olarak hesaplandı. Cerrahiye verilen hastaların ortalama nodül çapı  $25,5 \pm 14,2$  mm, cerrahiye verilmeyen hastaların ortalama nodül çapı  $17,62 \pm 9,68$  mm'dir. Cerrahiye alınma ile nodül büyüklüğü arasında anlamlı istatistiksel ilişki tespit edildi ( $p < 0,272$ ). Histoloji sonucu bulunan 152 hastadan, benign nodüllerin ( $n=117$ ) ortalama çapı 27,01 mm, malign nodüllerin ( $n=35$ ) ise ortalama çapı 20,68 mm olarak hesaplandı. Malign nodüllerin ortalama çapı benign nodüllerden daha küçük olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ). Bizim serimizde nodül büyüklüğü ile malignite açısından ters yönde bir ilişki tespit edildi.

Nodülde malignite kuşkusunu oluşturan özellikler; hızla büyüme, hipoekojenite (%73), konturların düzensiz olması (%74), mikrokalsifikasyonların varlığı (%77), kompresyonla şekil değiştirmeme, derinliğin genişlikten fazla olması (%73), halonun yokluğu, halo varlığında kalın ve düzensiz olmasıdır. Tanımlanan bu sonografik özelliklerden nodülün hızla büyümesi, hipoekojenite, konturların düzensiz olması ve mikrokalsifikasyonların varlığı diğerlerine göre daha yüksek duyarlılık ve pozitif öngörü değerlerine sahiptir. Bir

nodülde malign kriterlerden ne kadar çoğu bir arada ise o nodülün malign olma olasılığı o denli artar<sup>31</sup>.

Çalışmamızda histolojik sonuçlarla, nodüllerin yapı, ekojenite, kalsifikasyon içeriği ve halo gibi ultrasonografi parametreleri arasında, retrospektif bir çalışma olmakla birlikte ilişki anlamlıydı; histolojik sonucu mevcut 43 solid lezyonun 15'i malign iken, mikst/heterojen 109 nodülden 20'si maligndi. Hiperekojen olduğu belirtilen dokuz nodülden sekizi benign, biri maligndi. İzoekoik olan 29 nodülden 26'sı benign, üçü maligndi. Hipoekoik olan 43 nodülden 22'si benign, 21'i maligndi. Mikrokalsifikasyon içeren 23 nodülün 15'i benign, sekiz'i malign iken, kaba kalsifikasyon içeren yedi nodülden altısı benign, biri maligndi. Periferik halo içeren 18 nodülün 15'i benign, üçü maligndi.

Hipoekojen solid nodülün malign nodül olma olasılığı %68,6 iken hipoekojeniteye düzensiz sınır eklendiğinde oran %88,2'ye çıkmaktadır. Bu iki karaktere intranodal vaskülarite eklendiğinde oran %96,1'e çıkmaktadır. Düzensiz sınırlı, intranodal vaskülaritesi olan, mikrokalsifikasyon seçilmeyen hipoekoik nodülün malign nodül olma olasılığı (%96,1) tek başına mikrokalsifikasyon izlenen nodülle yakındır (%97,1)<sup>32</sup>.

Renkli Doppler US, intraparakimal kan akımını göstermesi, tiroit tümörleri ve tümör benzeri lezyonlarda vaskülariteyi değerlendirebilmesi, tiroit kan akımını doğrudan ölçebilmesi nedeniyle Tiroit bezi patolojilerinin ayırıcı tanısında US ile birlikte kullanılmaktadır<sup>33</sup>. Nodül içi kanlanmada artış, anarşik vasküler yapılanma malignite lehine bulgular olarak kabul edilmelidir. Ancak bir nodülün hipovasküler ya da avasküler olması o nodülde malignite olasılığını dışlamaz. Ayrıca yüksek çözünürlüklü aygıtlar ile büyük benign nodüllerin santralinde de artmış vasküleritenin saptanabileceği unutulmamalıdır. Özgün bir görünüm olan periferden santrale at arabası tekerleğine benzer vaskülerite "araba tekerleği" görünümü olarak tanımlanır ve daha çok folliküler adenomu düşündürür. Doppler US inceleme, tiroit nodülleri değerlendirmede konvansiyonel US'nin tamamlayıcısıdır denilmektedir<sup>34</sup>.

Çalışmamızda cerrahi sonuçlarına ulaştığımız altı olgunun kanlanma paterni mevcuttu; periferik kanlanma paterni gösteren bir olgu papiller mikrokarsinom, periferik ve santral kanlanma paterni gösteren beş olgudan ikisi benign iken üçü maligndi. Olgu sayısının az olması nedeniyle kanlanma paterni ve malignite arasında uyumluluk olup olmadığı hakkında yorum yapmanın doğru olmayacağını düşündük.

## Sonuçlar

İİAB tiroit lezyonlarında tanısıl değeri olan ve tiroit nodüllerinin incelenmesinde klinik ve biyokimyasal değerlendirme ile birlikte ilk aşamada kullanılabilecek yararlı bir yöntemdir. İİAB olguların çoğunda daha sonra izlenecek klinik adımları netleştirmektedir. Malign sitopatolojik sonucun nodül büyüklüğü ile ilişkisi yoktur. Ancak sonografik olarak solid, mikrokalsifikasyon içeren, hipoekoik lezyonlarda malignite oranı yüksektir.

İİAB'de yalancı negatif sonuçların çoğu örneklerin lezyonu temsil etmemesine, bir kısmı patoloğun yorum hatasına bağlıdır.

## Kaynaklar

1. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology* 2008; 247: 762-70.
2. Tuncel E. Klinik Radyoloji. İzmir: Nobel&Güneş Tıp Kitabevi; 2008.
3. Degirmenci B, Haktanir A, Albayrak R, et al. Sonographically guided fine-needle biopsy of thyroid nodules: the effects of nodule characteristics, sampling technique, and needle size on the adequacy of cytological material. *Clin Radiol* 2007; 62: 798-803.
4. Yang J, Schnadig V, Logrono R, et al. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 2007; 111: 306-15.
5. Karataş S, Giray Ö, Peker Ö, et al. Tiroit Nodüllerinin Değerlendirilmesinde Bethesda 2007 Sınıflamasının Klinik Sonuçları. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2009; 25: 92-6.
6. Altavilla G, Pascale M, Nenci I. Fine needle aspiration cytology of thyroid gland diseases. *Acta Cytol* 1990; 34: 251-6.
7. Lopez LH, Canto JA, Herrera MF, et al. Efficacy of fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: experience of a Mexican institution. *World J Surg* 1997; 21: 408-11.
8. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118: 282-9.
9. Klemi PJ, Joensuu H, Nylamo E. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid nodules. *Acta Cytol* 1991; 35: 434-8.
10. Caraci P, Aversa S, Mussa A, et al. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen-section evaluation in the surgical management of thyroid nodules. *Br J Surg* 2002; 89: 797-801.
11. Al-Shaikh A, Ngan B, Daneman A, et al. Fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules in children and adolescents. *J Pediatr* 2001; 138: 140-2.
12. Khurana KK, Labrador E, Izquierdo R, et al. The role of fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules in children, adolescents, and young adults: a multi-institutional study. *Thyroid* 1999; 9: 383-6.
13. Degnan BM, McClellan DR, Francis GL. An analysis of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid in children and adolescents. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 903-7.
14. Lugo-Vicente H, Ortiz VN, Irizarry H, et al. Pediatric thyroid nodules: management in the era of fine needle aspiration. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 1302-5.
15. Raab SS, Silverman JF, Elsheikh TM, et al. Pediatric thyroid nodules: disease demographics and clinical management as determined by fine needle aspiration biopsy. *Pediatrics* 1995; 95: 46-9.
16. Amrikachi M, Ramzy I, Rubinfeld S, et al. Accuracy of fine-needle aspiration of thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 484-8.
17. Werga P, Wallin G, Skoog L, et al. Expanding role of fine-needle aspiration cytology in thyroid diagnosis and management. *World J Surg* 2000; 24: 907-12.
18. Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:361-400.
19. Orell SR, Philips J. Broadsheet number 57: problems in fine needle biopsy of the thyroid. *Pathology* 2000; 32: 191-8.
20. Chang HY, Lin JD, Chen JF, et al. Correlation of fine needle aspiration cytology and frozen section biopsies in the diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Pathol* 1997; 50: 1005-9.
21. Chow TL, Venu V, Kwok SP. Use of fine-needle aspiration cytology and frozen section examination in diagnosis of thyroid nodules. *Aust N Z J Surg* 1999; 69: 131-3.
22. Duck SD, Goldenberg D, Linn S, et al. The role of fine-needle aspiration and intraoperative frozen section in the surgical management of solitary thyroid nodules. *Surg Today* 2002; 32: 857-61.
23. Goldstein RE, Netterville JL, Burkey B, et al. Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Ann Surg* 2002; 235: 656-62; discussion 62-4.
24. Rodriguez JM, Parrilla P, Sola J, et al. Comparison between preoperative cytology and intraoperative frozen-section biopsy in the diagnosis of thyroid nodules. *Br J Surg* 1994; 81: 1151-4.
25. Ersoy E, Taneri F, Tekin E, et al. Preoperative fine-needle aspiration cytology versus frozen section in thyroid surgery. *Endocr Regul* 1999; 33: 141-4.
26. Abboud B, Allam S, Chacra LA, et al. Use of fine-needle aspiration cytology and frozen section in the management of nodular goiters. *Head Neck* 2003; 25: 32-6.
27. Lee TI, Yang HJ, Lin SY, et al. The accuracy of fine-needle aspiration biopsy and frozen section in patients with thyroid cancer. *Thyroid* 2002; 12: 619-26.
28. Caplan RH, Strutt PJ, Kiskan WA, et al. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Wis Med J* 1991; 90: 285-8.
29. Bakhos R, Selvaggi SM, DeJong S, et al. Fine-needle aspiration of the thyroid: rate and causes of cytohistopathologic discordance. *Diagn Cytopathol* 2000; 23: 233-7.
30. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1941-6.
31. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237: 794-800.
32. Hasanefendioğlu BA, Özel A, Peker K. Tiroit Nodüllerinde Endikasyonlara Göre İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Sonuçları. *Dicle Tıp Dergisi* 2007; 34: 42-7.
33. Castagnone D, Rivolta R, Rescalli S, et al. Color Doppler sonography in Graves' disease: value in assessing activity of disease and predicting outcome. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 203-7.
34. Özbek S. Boyun Bölgesinde Ultrasonografi. In: Akan H, editor. Baş ve Boyun Radyolojisi. Ankara: Medikal&Nobel; 2008: 463-515.