T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI

TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİ SİTOPATOLOJİSİNDE ÖNEMİ BELİRSİZ ATİPİ SAPTANAN HASTALARDAKİ KLİNİK DENEYİMLERİMİZ VE SONUÇLARIMIZ

Arş. Gör. Dr. Murat KARAOĞLAN

UZMANLIK TEZİ

2018-ANKARA

T.C.

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI

TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİ SİTOPATOLOJİSİNDE ÖNEMİ BELİRSİZ ATİPİ SAPTANAN HASTALARDAKİ KLİNİK DENEYİMLERİMİZ VE SONUÇLARIMIZ

Arş. Gör. Dr. Murat KARAOĞLAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. RIFAT EMRAL

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2018-ANKARA

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Murat Karaoğlan	**Sınav tarihi:** 04/01/2019
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Rıfat Emral	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Tiroid Nodül İnce İğne Biyopsi Sitopatolojisinde Önemi Belirsiz Atipi AUS/FLUS Saptanan Hastalarda Tiroid Kanser Oranları

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof. Dr. Rıfat EMRAL
Jüri Başkanı
Tez Danışmanı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Koray CEYHAN
Jüri Üyesi
Sitopatoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Uğur ÜNLÜTÜRK
Jüri Üyesi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

İçindekiler

TABLOLAR DİZİNİ ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....iv
TEŞEKKÜR..... v

1. GİRİŞ VE AMAÇ..... 1

1.1. Tarihçe.....2

1.2. Tiroit Nodüllerine Yaklaşım.....4

2. HASTALAR VE METOD.....25

3. BULGULAR.....27

4. TARTIŞMA 31

5. SONUÇLAR 35

6. ÖZET 36

7. ABSTRACT.....37

8. KAYNAKÇA.....38

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1) Tiroid nodüllerinin etyolojisi 5

Tablo 2) Öykü alınırken sorgulanması gerekenler 7

Tablo 3) TİİAB ile karar vermede ultrasonografinin yeri.....11

Tablo 4) Kılavuzların önerdiği TİİAB sonuçları raporlama sistemleri.....19

Tablo 5) Bethesda sistemi tanısal kategorileri 20

Tablo 6) Bethesda sisteminde malignite riski ve tedavi önerileri.....21

Tablo 7) TİİAB tekrarı endikasyonları.....22

Tablo 8) 1. 2. ve/veya 3. TİİAB sitopatolojisi 'Önemi Belirsiz Atipi' olan hastalarda işem şeması ve nihai patoloji ile tanısal karşılaştırma.....29

Tablo 9) Önemi Belirsiz Atipili hastaların preoperatif ultrasonografilerinde saptanmış malign ve benign özelliklerin tiroid kanseri ile ilişkisi ……..……...30

Tablo 10) Sitolojisinde 'Önemi belirsiz atipi' saptanan hastaların cinsiyet durumuna göre tiroid kanseri ile ilişkisi……..……...…….30

Tablo 11) Önemi belirsiz atipili hastaların yaş durumuna göre tiroid kanseri ile ilişkisi……..31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Tiroid nodüllerine yaklaşım.....9

Şekil 2 TİİAB sitolojisinde atipi görünümleri.....24

Şekil 3 Çalışma akış şeması.....26

Şekil 4 Sitolojisi ÖBA çıkan hastaların cinsiyet dağılımları.....27

Şekil 5 Yaşa göre dağılımlar.....28

KISALTMALAR DİZİNİ

AACE-AME: American Association of Clinical Endocrinologist/ Associazione Medici Endocrinologi (Amerikan Klinik Endokrinologları Birliği)

ATA: American Thyroid Association (Amerikan Tiroid Birliği)

AUFL: Atypia of Undetermined Significance of Follicular Lesion (Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon)

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BTA: British Thyroid Association (Biritanya Tiroid Birliği)

FDG-PET: 18-flouro-deoksiglukoz Positron Yayma Tomografisi

TİİAB: Tiroit İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

LT4: Levotiroksin

MIBI: Sestamibi Sintigrafisi

MNG: Multinodüler Guatr

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NCI: National Cancer Institute (Ulusal Kanser Enstitüsü)

ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi

PEE: Perkutan Etenol Enjeksiyonu

PSC: Papanicolaou Society of Cytopathology (Papanicolaou Sitopatoloji Cemiyeti)

PTK: Papiller Tiroid Kanseri

RLS: Rekürren Laringeal Sinir

Tg: Tiroglobulin

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

TSHR: Tiroid Stimulan Hormon Reseptörü

TİİAB: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince, eğitimime katkıda bulunan; bilgi, deneyim ve görüşlerinden faydalandığım tüm hocalarıma,

Tezimin planlanması ve hazırlanması aşamasındaki katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Rıfat EMRAL'a,

Eğitim sürem boyunca mesaimi paylaştığım tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Araştırma Görevlilerine,

Asistanlık eğitim süresince, bana her zaman destek ve yardımcı olan anneme, babama, eşim İzafet'e, kardeşlerime, kızım Serra ve oğlum Osman Atahan'a...

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Murat Karaoğlan

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid nodülü yaygın görülen klinik bir problemdir. Epidemiyolojik çalışmalar dünyanın iyot yeterli bölgelerinde yaşayan insanlarda palpe edilebilen tiroid nodül prevalansının erkeklerde %1, kadınlarda ise %5 olduğunu saptamıştır [1,2]. Şikâyeti olmayan insanlar arasında yüksek çözünürlüklü ultrason ile yapılan taramada ise bu oran %19-%68 arasına yükselmektedir. Aynı oran kadın ve yaşlılarda daha yüksektir [3,4]. Tiroid nodüllerinin klinik önemi bu nodüllerin %7-15 oranında malignite riski taşıyor olmalarıdır. Kanser görülmesi; yaş, cinsiyet, radyasyona maruziyet öyküsü, aile hikayesi ve diğer faktörler ile ilişkilidir [5,6]. Bütün tiroid kanserlerinin %90'ını differansiye tiroit kanserleri (Papiller ve Foliküler Tiroid kanserlerini içermektedir) oluşturmaktadır [7].

Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB) tiroid nodülünün kanser riskini belirlemede ve hangi hastaların izleme alınacağına, hangilerinin cerrahiye yönlendirileceğine karar vermede önemli bir role sahiptir. Tiroid nodüllerinin TİİAB sonucuna göre ameliyata yönlendirilenlerinin %50'si kanser çıkmaktadır. Bu da hastaların gereksiz ameliyat olmasını ve ameliyatla ilişkili komplikasyonların azalmasını sağlamaktadır [8].

TİİAB faydalı olmasına rağmen, farklı sitopatoloji kategorilerindeki 'dışlanamaz' veya 'atipik hücre' gibi tanımlamaları vaka yönetiminde zorluklar oluşturmaktaydı [9]. Bu tanımlamalara farklı kliniklerde ve farklı branşlar arasında; endokrinolog, cerrahi ve patologlar arasında değişik yaklaşımlar mevcuttur [10,11].

TİİAB'ın değişik sitopatolojik raporlama sistemleri mevcuttur; *Papanicolaou Society of Cytopathology (PSC 1997), American Tyhroid Association (ATA 2006), British Thyroid Association (BTA 2007), American Association of Clinical Endocrinologist/Associazione Medici Endocrinologi (AACE-AME 2010) ve National Cancer Institute (NCI -Bethesta 2008),* tarafından hazırlanan raporlama sistemleri gibi…

Bu farklı sınıflamalardan dolayı TİİAB patolojilerini 6 kategoride sınıflayan Bethesta Sistemi, tiroit nodül sitopatolojisinde standart olarak kabul edilmiştir [12,13]. Yapılan çalışmalarda Bethesta Sistemi, TİİAB raporlarının kalitesini arttırmıştır ve gereksiz ameliyatları azaltmıştır [14].

Bethesta Sisteminin bu faydalarına rağmen Bethesta Kategori III (“önemi belirsiz atipi” [AUS], “önemi belirsiz foliküler lezyon” [FLUS]) kategorisine farklı yaklaşımlar mevcuttur. Bethasta Sistemi American Association of Clinical Endocrinologists/Associazione Medici Endocrinologi/European Thyroid Association (AACE/AME/ETA) tarafından ara değer kabul edilmekte ve klinik, ultrason ve sitoloji sonucu ile iyi seçilmiş az bir hasta grubunda izlem önerilmekte, bunun dışında çoğunlukla ameliyat önerilmektedir [15,16]. Sitopatoloji sonuçlarında AUS/FLUS, kategori kapsamında son sonuç olarak raporlanmalıdır. Beklenen raporlanma oranı %7’yi geçmemelidir [17]. Kanser görülme riskinin düşük olduğu kabul edilmektedir (%5-15). Bu yüzden hasta takibinde yüksek risk değerlendirmesi yapılarak ve/veya TİİAB tekrarıyla operasyon ya da takip kararı verilmelidir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından bu hastalara 3 ay sonra USG eşliğinde TİİAB uygulanmaktadır. Yinelenen TİİAB’ın 2 kez Önemi Belirsiz Atipi ya da daha yüksek malignite riskine sahip bir kategoride çıkması durumunda hastalara cerrahi önerilmektedir.

Bu retrospektif çalışmanın amacı; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda tiroid nodülü nedeniyle TİİAB uygulanan hastalardaki Bethesta Kategori III oranlarını tespit etmek, takip kararı verilen hastalara daha sonra uygulanan TİİAB sonuçlarını değerlendirmek, operasyon kararı verilen hastaların malignite oranlarını belirlemek ve literatürle karşılaştırmaktır.

1.1. Tarihçe

Guatr, tiroid bezinin tanımlanmasından uzun yıllar önce, M.Ö. 2700 yıllarında biliniyordu. Tiroid bezi ilk kez rönesans devrinde İtalyanlar tarafından tanımlanmıştır. Leonardo da Vinci çizimlerinde tiroidi larinksin her iki yanında iki ayrı bez olarak göstermiştir. Tiroid bezini ilk kez Thomas Wharton 1656’da kitabında tanımlamıştır. Anatomik tanımlamalar 16. ve 17. yüzyılda yapılmış olmasına rağmen, uzun yıllar tiroid fonksiyonları aydınlatılamamış olup kadınların boynunu güzelleştiren bir yapı olduğu bile ileri sürülmüştür [18].

Tiroid cerrahisi 19. yüzyılın ortalarına kadar %40'ın üzerinde mortalite ile yapılmıştır. Bu dönemden sonra genel anestezi, asepsi ve hemostaz alanındaki gelişmeler ile tiroid cerrahisindeki mortalite oranları anlamlı derecede düşüş göstermiştir. Tiroid cerrahisinin baş mimarları Emil Theodor Kocher (1841-1917) ve C.A. Theodor Billroth (1829-1894) binlerce tiroid ameliyatını giderek artan başarı oranları ile gerçekleştirmişlerdir [18].

Billroth, yaptığı tiroidektomilerde mortalite nedenlerini sıklıkla tetani olarak göstermiştir. Eiselberg, bu komplikasyonun paratiroidlerin çıkarılmasına bağlı olduğunu ve William Halsted, Billroth'un fazla kanlı ortamda ve hızlı çalıştığını, dolayısı ile paratiroidleri koruyamadığını ileri sürmüştür [18].

Theodor Kocher 1883 yılında 101 vakasını yayınladı, bunların 18'ine total tiroidektomi yapmıştı. Total tiroidektomiden sonra miksodem geliştiğini gösterdi ve bunu "cachexia strumipriva" olarak adlandırdı. Ancak bunun nedenini ameliyat sırasındaki trakeal travma sonucu ortaya çıkan kronik solunum sıkıntısı olarak tanımladı. Miksödemin total tiroidektomi sonrasında tiroid fonksiyonlarının ortadan kalkmasına bağlı olduğunu ilk vurgulayan Felix Semon'dur [10]. Kocher, tiroidin patofizyolojisine ve cerrahisine olan katkıları nedeni ile 1909 yılında Nobel tıp ödülünü kazandı [19].

George Murray'ın 1891 yılında koyun tiroidinden hazırlanan ekstreleri kullanmasından yaklaşık 30 yıl sonra Kendall tiroksini izole etti. Berger'in 1930 yılında tiroksini sentezlemesi ve tiroksinin tedaviye girmesi ile total tiroidektomiye bağlı hipotiroidizm büyük ölçüde sorun olmaktan çıktı [18, 20].

Thomas Dunhill 1911'de 230 vakalık serisinde %1,3 oranında mortalite olduğunu belirtmiştir. Bu serisinde Dunhill bilateral tiroid hastalıklarında bir tarafa total lobektomi, diğer tarafa ise lobun 2/3'unun rezeksiyonu tekniğini tanımlamış olup bu teknik Dunhill Prosedürü olarak adlandırılmıştır [21]. Yirminci yüzyılın başlarından itibaren bilateral benign tiroid hastalıklarında subtotal tiroidektomi dünyada uygulanan standart prosedür haline gelmiştir ve 1980'li yıllara kadar tereddütsüz uygulanmıştır. Bu dönemden sonra nüks tiroid patolojilerinin sayısının artması ve görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler sonucunda, benign tiroid hastalıklarında total tiroidektomiler gündeme gelmiştir [19, 22].

1.2. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım

Palpabl tiroid nodüllerinin, erişkin hastalarda %4-7 arasında görülebildiği literatürde bildirilmiştir [2, 26]. Tarama için ultrasonografi kullanıldığında ise bu oranların kadınlarda daha yüksek olmak üzere rastgele seçilen gönüllülerde %19-68 arasında olduğu gösterilmiştir [27-29]. Tiroid nodüllerinde kanser tanısının ekartasyonu büyük önem arz etmeke olup, yaş, cinsiyet, radyasyon maruziyeti, aile öyküsü ve diğer faktörlere bağlı olarak %7-15 vakada malignite görülmektedir [31, 32].

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin kanserleridir ve görülme sıklığı en çok artış gösteren kanserlerden biridir. 2009 yılında yayınlanan ATA kılavuzunda ABD'de 37200 yeni tiroid kanseri vakası tanısı konulmuş olup 2014 yılına gelindiğinde bu sayı 63000 yeni vaka olarak bildirilmiştir [24]. Ayrıca tiroid kanselerinin insidansı 1975 yılında 100.000'de 4,9 düzeyindeyken, 2009 yılında bu rakam 100.000'de 14,3 düzeyine yükselmiştir [34].

Palpabl olan veya olmayan nodüllerin çoğu benign olmakla beraber küçük bir kısmı tiroid malignitesi içerir. Kapsamlı, özlü ve maliyet-etkinlik ilişkisi iyi olan tam ve tedavi yaklaşımlarının kullanılması hem malignitenin dışlanması hem de hastaların gereksiz cerrahiden korunması açısından önem taşır.

Tiroid, kolloid şeklinde depo edilmiş tiroid hormonlarını içeren küre şeklini almış hücre gruplarından oluşur. Dairesel şekilde dizilen hücrelere "follikül" dendiğinden tiroidin normal hücreleri için follikül hücresi terimi kullanılır. Bu hücreler tiroid hormonlarını sentezler ve salgılar. Bu hücreler arasında kalsitonin salgılayan parafolliküler ya da C hücreleri serpiştirilmiş olarak bulunur. Her iki hücre tipi, benign veya malign bir şekilde mono veya poliklonal olarak çoğalabilirler. Tiroid, primer lenfomalar ve metastatik kanserler tarafından da tutulabilir. Ayrıca ender olarak tiroidin destek dokusundan köken alan sarkom ve teratom gibi tümörleri de vardır. Bu nedenle, tiroid nodülleri farklı koşulların bir araya gelmesi ile oluşurlar (Tablo 1).

Tiroid nodüllerinin en sık görülme şekli multinodüler guatrdır (MNG) (Tablo 1) [35]. MNG'nin etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber büyük olasılıkla multifaktöryeldir. Risk faktörleri içinde; iyot eksikliği, diyetsel faktörler, boyuna radyasyon öyküsü, kadın cinsiyet, yaş ve heredite vardır. Aile ve ikiz kardeş çalışmalarının da işaret ettiği gibi hastalığın herediter doğasında MNG'ye zemin hazırlayan germline mutasyonlar vardır. Bağlantı analizleri herhangi bir özel gene işaret edememektedir, dolayısıyla ötiroid MNG'de kalıtımsal geçişin heterojen olması muhtemeldir. Mikrodiseksiyon yapılan tümörlerde klonal analizler tiroid uyarıcı hormon reseptöründe (TSHR) kazanılmış mutasyonlar olduğunu göstermektedir. İyot eksikliğinde, difüz inflamasyon veya diğer uyaranların indüklediği hiperplastik bezlerde genetik değişimlerin bir sonucu olarak klonal büyüme olduğu öne sürülmüştür [36]. Folliküler adenomlar ise monoklonal benign hücre çoğalması sonucu gelişirler [37]. Malign hücre çoğalması, kazanılmış genetik değişimler sonucu ortaya çıkmaktadır.

Tablo 1 Tiroid nodüllerinin etyolojisi [38]

<table>
<tr><th>Benign Patolojiler</th><th>Tiroid Kanserleri</th><th>Diğer Kanserler</th></tr>
<tr><td>Multinodüler Guatr (MNG)</td><td>Differansiye Tiroid Kanserleri

1- Papiller Karsinom
2- Folliküler Karsinom</td><td>Lenfoma</td></tr>
<tr><td>Kronik Lenfositik Tiroidit</td><td rowspan="4">Diferansiye Olmayan Tiroid Kanserleri

1- Medüller Karsinom
2- Anaplastik Karsinom</td><td>Sarkoma</td></tr>
<tr><td>Basit veya Hemorajik Kist</td><td>Teratoma</td></tr>
<tr><td>Folliküler Adenom</td><td>Diğer Tümörler</td></tr>
<tr><td>Subakut Tiroidit</td><td>Metastatik Tümörler</td></tr>
</table>

Tiroid hastalıkları dışındaki bir nedenle yapılan ultasonografilerde gittikçe artan bir oranda, tiroid nodülü saptanmaktadır (tiroid insidental nodülü). Ayrıca bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR), l8-floro-deoksiglukoz positron yayma tomografisi (FDG-PET) ve sestamibi (MIBI) sintigrafisi gibi tanı araçları da şüpheli tiroid lezyonlarını gösterme potansiyeline sahiptir [38]. FDG- PET ile saptanan insidentalomalarda malignite riski yüksek (%25-64) [47, 48], BT ve MRG'de ise daha düşüktür [32]. Genel olarak, insidentalomalar da klinik olarak diğer nodüller gibi araştırılmalıdır.

Tiroid nodülünün araştırılması; nodülün malign olup olmadığının belirlenmesi, malignite belirlenen ya da belirsiz sitolojik bulguları olan hastaların cerrahiye yönlendirilmesi ve emniyetli bir şekilde izlenebilecek hastaların daha iyi belirlenmesi amacını taşır.

1.3.1. Öykü ve Klinik Bulgular

Hastaların boynunda sıklıkla beraberinde başka semptomların olmadığı ağrısız, duyarlı olmayan kitle, nodül veya şişlik vardır. Kistik nodülde kanama olmasına bağlı ani ağrılar ortaya çıkabilir. Bununla birlikte tiroid nodülünde ilerleyici ve ağrılı büyüme olduğunda anaplastik kanser ya da lenfoma olabileceği de düşünülmelidir.

Boğulma hissi, boyunda duyarlılık veya ağrı, disfaji veya ses kısıklığı gibi semptomlar kanser şüphesi doğurabileceği gibi tiroidle ilgisiz bir hastalığa da bağlı olabilir. Büyümüş guatrlarda nodüller sıklıkla yutkunma güçlüğü ve hava yolu obstrüksiyonu gibi bası semptomları ile beraber bulunur. Palpasyon veya klinik öykü ile malign nodüllerin benign nodüllerden kesin bir şekilde ayırt edilmesi mümkün değildir ancak tiroidin geri kalan kısmından belirgin bir şekilde farklı olan sert, fikse, soliter veya dominant nodül, şüpheli nodül olarak ele alınmalıdır. Boyunda büyümüş, patolojik görünümlü lenf düğümü bulunması da malign hastalığın göstergesi olabilir.

Çocuk ve adölesanlarda, ileri yaş grubundaki bireylerde ve erkeklerde bulunan nodüllerde kanser daha sıktır [46]. Hızlı büyüyen nodül, ses kısıklığı, disfaji, dispne ve boyuna radyasyon öyküsünün olması da nodülün malign olabileceğini düşündürür.

Nodülleri olan hastaların çoğu ötiroiddir ve erişkinde hiperfonksiyon gösteren nodülde malignite riski çok düşüktür. Graves hastalığı veya Hashimoto tiroiditinde de nodüller olabilir ve bunlar MNG veya ötiroid nodüler guatrı olan hastalar gibi araştırılmalıdır.

Tablo 2 Öykü alınırken sorgulanması gerekenler [145]

Yaş	İyot içeren ilaç kullanılması
Tiroid hastalığı aile öyküsü	Disfaji
Tiroid kanseri aile öyküsü	Hipertiroidizm semptomları
Boyuna radyasyon öyküsü	Hipotiroidizm semptomları
Dispne	

Tiroid nodüllerine yaklaşımda ATA kılavuz önerileri şu şekildedir:

Ultrason ile tarama yapılsın veya yapılmasın tiroid nodülü olan hastalarda başlangıç durumu serum TSH düzeyleri ölçülmelidir. Boyutu 1 cm'nin üzerindeki her tiroid nodülünde veya 18-FDG-PET taramasında diffüz ya da fokal tiroid tutulumu varlığında serum TSH'ı araştırılmalıdır. Serum TSH'ının normalin altında olması durumunda, nodülün hiperfonksiyonel (tutulum nodülü çevreleyen normal tiroid dokusundan fazla), izofonksiyonel (tutulum nodülü çevreleyen tiroid dokusu ile aynı) veya nonfonksiyonel (tutulum nodülü çevreleyen tiroid dokusundan daha az) özelliğini saptamak için radyonüklid taraması yapmak gerekir. Genel olarak hiperfonksiyonel nodülün malignite barındırma riski çok az olduğundan, bu durumda ek olarak sitolojik bir değerlendirmeye gerek olmadığı kabul edilir. Aşikâr veya subklinik bir hipotiroidi varlığında ek değerlendirme gereklidir. Referans aralığının üst sınırında bile olsa yüksek serum TSH değerleri tiroid nodülünün malignite riskini işaret edebilir.

Tiroid nodülü olan hastanın ilk olarak serum TSH'ı ölçülür. Serum TSH'ı normalin altında ise, 99mTc perteknetat veya I^{123} kullanılarak tiroid sintigrafisi yapılmalıdır.

Şüpheli bir tiroid nodülü, nodüler guatr, bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntülemede (MRG) tesadüfen saptanan tiroid nodülü veya 18FDG-PET taramasında tiroidal tutulum gibi radyolojik anormalliği olan tüm hastalara tanısal USG yapılmalıdır. Tiroid USG şu sorulara cevap verebilmelidir:

-Palpasyonda anormallik saptanan yerde gerçekten bir nodül var mı?

-Nodülün büyüklüğü nedir?

-Nodülün görüntülenme özellikleri benign midir yoksa şüpheli bulgular mı göstermektedir?

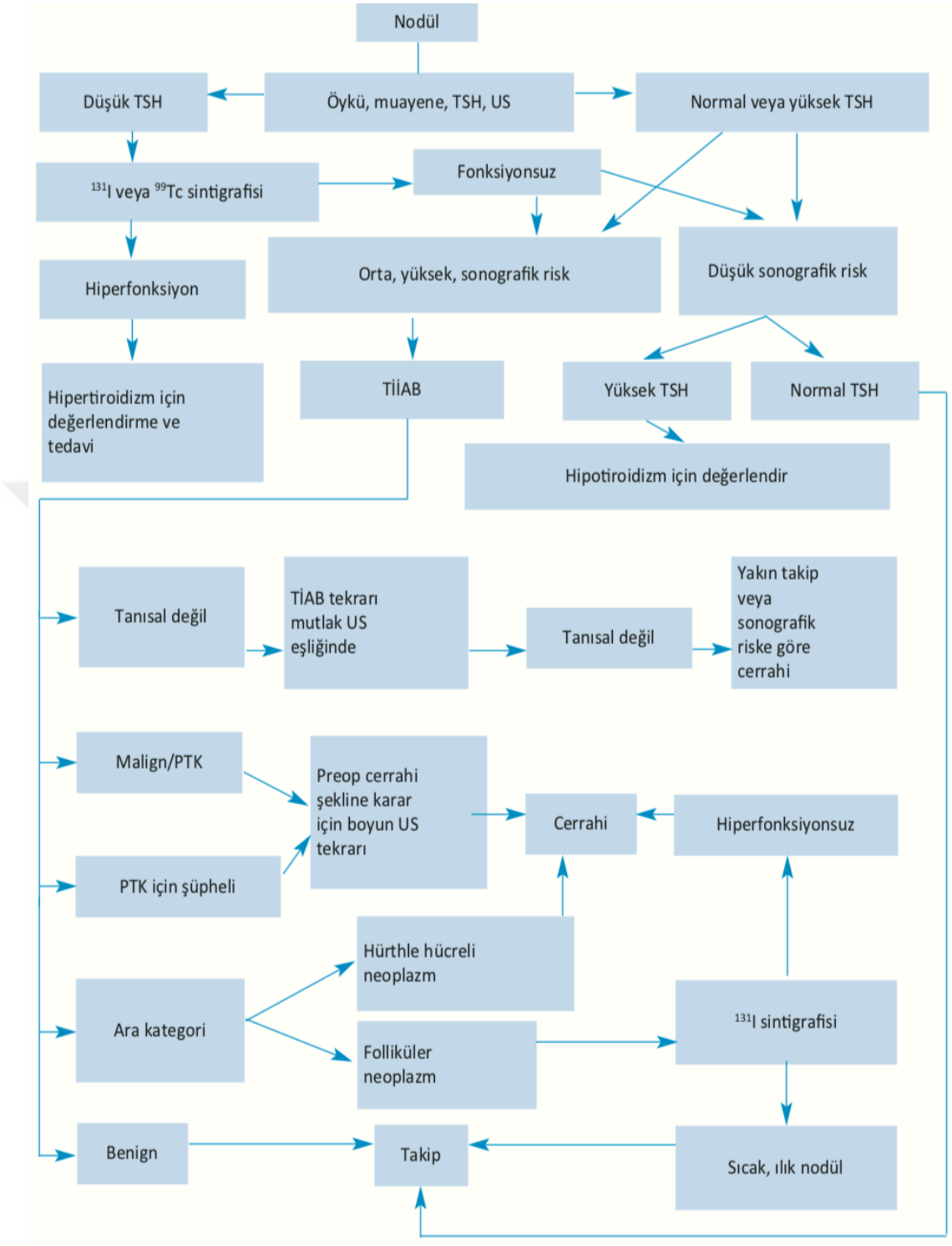
-Şüpheli servikal lenfadenopati var mıdır?

-Nodülün %50'den fazlası kistik midir? Nodül tiroidin posterior kesiminde mi yerleşmiştir?

Son iki özellik palpasyon yardımıyla yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinin doğruluğunu azaltabilmektedir. Ayrıca boyut ve görünüm özelliklerine göre biyopsi yapılması gereken başka nodüller de var olabilir. Daha önce de belirtildiği gibi, ince iğne aspirasyonu özellikle serum TSH seviyelerinin yükselmesi durumunda önerilir. Çünkü normal tiroid dokusu ile karşılaştırıldığında, Hashimato tiroiditinin olduğu tiroiddeki nodüllerin malignite ihtimali biraz daha fazladır.

Tiroid ultrasonografisi varlığı bilinen ya da şüphelenilen nodülü olan tüm hastalara yapılmalıdır.

Serum Tiroglobulin (Tg) ölçümü. Serum Tg düzeyleri çoğu tiroid hastalıklarında yüksek olabilir ve tiroid kanseri için nonsensitif ve nonspesifik bir testtir. Tiroid nodüllerinin başlangıç değerlendirmesinde rutin serum Tg ölçümü önerilmez [42- 44].



Şekil 1 Tiroid nodüllerine yaklaşım [145]

Serum kalsitonin ölçümü: Serum kalsitonini bir dizi prospektif, non- randomize çalışmada değerlendirilmiştir [45-49]. Tarama amaçlı serum kalsitonin kullanımının C-hücre hiperplazisi ve erken evre tiroid medüller kanserin saptanmasında faydalı olabilir [46, 50]. Ancak çalışmaların çoğu, pentagastrin stimülasyon testinin spesifiteyi artırdığına dayanmaktadır [51]. Eğer serum kalsitonin değerleri stimülasyon olmaksızın 100 pg/ml'den fazla ise, medüller tiroid kanseri ihtimali fazladır [53]. Serum kalsitonin rutin ölçümünü destekleyen veya karşı çıkan bir öneri bulunmamaktadır.

1.3.2. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisinin rolü nedir?

TİİAB tiroid nodüllerini değerlendirmek için en uygun ve ucuz yöntemdir. Retrospektif çalışmalar, palpasyonla karşılaştırıldığında USG eşliğinde yapılan TİİAB'lerde hem yalancı negatiflik hem de tanı konamama oranlarının çok daha düşük olduğunu göstermiştir [54, 55]. Bu nedenle, nondiagnostik sitoloji (kistik komponent> %25–50) [54, 56] veya örneklemede hata ihtimali yüksek olan (palpe etmesi güç veya posterior yerleşimli nodüller) tiroid nodüllerinde USG eşliğinde TİİAB tercih edilmelidir (Tablo 3). Eğer USG, palpe edilen yerde bir nodülün varlığını doğrularsa TİİAB palpasyon eşliğinde veya USG eşliğinde yapılabilir. 2006 yılında yayınlanan ATA kılavuzunda TİİAB sonuçları 4 kategoriye ayrılmıştır;

1- Tanı konamayan
2- Malign (cerrahi sonrası malignite ihtimali %95)
3- Belirsiz ya da neoplazi şüphesi
4- Benign

Son yapılan "National Cancer Institute Thyroid Fine- Needle Aspiration State of the Science Conference"de (Bethesda Sınıflaması) bunlara iki kategori daha eklenmiştir; malignite şüphesi (malignite riski %50–75) ve önemi belirlenemeyen foliküler lezyon (FLU) (malignite riski %5–10). Konferansta ayrıca gerek folliküler ve gerekse de Hürtle hücreli neoplazilerin "belirsiz" (malignite riski %15–25) olarak tanımlanmaları önerilmiştir.

Tablo 3 TİİAB ile karar vermede ultrasonografinin yeri [145]

Risk kategorisi	US özellikleri	Malignite riski (%)	TİİAB için boyut önerisi ve endikasyon
Benign	Saf tiroid kistleri Süngerimsi (spongiform) nodüller Kanlanan solid komponente sahip olmayan kistik nodüller	0 <2-3 <1	Yok (boşaltma veya PEE* amaçlı uygulanabilir) Yok (boşaltma veya PEE* amaçlı uygulanabilir)
Düşük risk	İzo/hiperekoik nodüller Kanlanan solid komponente sahip olan kistik nodüller	<5	≥20 mm
Orta risk	Hipoekoik nodüller	10-20	≥15 mm
Yüksek risk	Yüksek risk özelliklerinden herhangi birine sahip nodüller*	>60	>10 mm
***Yüksek risk US özellikleri** -Mikrokalsifikasyon -Düzensiz kenar -Yükseklik>genişlik şekli olan nodül -Kesintili periferal kalsifikasyon+yumuşak doku komponentin dışa invazyonu -Ekstratiroidal yayılım -Patolojik LAP varlığı			

*PEE: Perkütan etanol enjeksiyonu

Bir tiroid nodülünde bazı sonografik özelliklerin bulunması durumunda kanser olasılığı daha yüksektir. Bunlar; normal tiroid parankimine göre nodülün hipoekojen olması, nodül içi vaskülarite artışı, düzensiz infiltratif sınırlar, mikrokalsifikasyonların varlığı, halo yokluğu ve nodülün yüksekliğinin transvers boyutundan daha fazla olmasıdır. Malignite için spesifik olmakla birlikte sensitif olmayan şüpheli servikal lenfadenopati dışında, hiçbir sonografik bulgu tek başına veya birlikte tüm malign nodülleri saptamaya yeterli değildir. Ancak bazı özellikler ve bunların kombinasyonu malignite için yüksek prediktif değer taşımaktadır. Ayrıca papiller ve folliküler tiroid kanserinin sonografik görüntüsü de birbirinden farklıdır. PTK genellikle solid veya predominant solid ve hipoekoik olup, sıklıkla infiltratif düzensiz sınırlı ve artmış nodüler vaskülariteye sahiptir [57]. Kolloidden ayırt etmek güç olsa da eğer varsa, mikrokalsifikasyonlar PTK için oldukça spesifiktir. Folliküler tiroid kanseri ise tam tersine izo veya hiperekoik olup, kalın ve düzensiz bir halo içerirken, mikrokalsifikasyon içermez. İki santimetrenin altındaki folliküler kanserlerde metastaz yoktur veya çok nadirdir. Bazı sonografik görünümler de benign nodüller için tanı koymada oldukça yardımcıdır. Tamamen kistik bir nodül nadir görülmesine rağmen (tüm nodüllerin

<%2'si) bunlar çok büyük ihtimalle benigndir. Buna ek olarak nodül hacminin yarısından fazlasının multipl mikrokistik içerikle dolu olması şeklinde tanımlanan, süngerimsi görünüm %99,7 oranında benign tiroid nodülünü işaret eder. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, bu görünüme sahip 360 nodülden sadece 1 tanesinde malignite saptanmış olup [66], başka bir çalışmada ise süngerimsi görünümün malignite için %98,5 oranında negatif prediktif faktör oluşturduğu bildirilmiştir [59]. Gelişmekte olan ve gelecek vaat eden sonografik bir teknik olan elastografinin ise prospektif çalışmalarla desteklenmeye ihtiyacı vardır [60].

Bir santimetreden küçük nodüller için rutin TİİAB incelemesi gereksizdir. Ancak mikrokalsifikasyonlar içeren solid hipoekoik nodülün varlığı yüksek ihtimalle PTK düşündürür. Çoğu mikropapiller karsinom tesadüfen saptansa da özellikle 5 mm'nin üzerindeki boyutlardaki lezyonlar klinik olarak anlamlı olabilir [61]. Bu tür nodüllerin beraberinde klinik veya görüntüleme ile saptanmış anormal lenf nodları vardır [62, 63]. Bu nedenle, 1 cm'den küçük şüpheli bir nodül görüntülendiğinde, lateral boyun ve santral boyun lenf nodları da sonografik olarak incelenmelidir. Anormal bir lenf nodunun saptanması durumunda TİİAB ile değerlendirilmesi gerekir. Bunların dışında, 1 cm'den küçük nodüllerde TİİAB düşünülmesi için malignite açısından yüksek risk taşıması gereklidir. Bu riskler;

1. Ailede PTK öyküsü [63],
2. Çocukluk çağında eksternal radyasyona maruz kalma [65],
3. Çocukluk veya adelosan dönemde iyonize radyasyona maruz kalma [66]
4. Tiroid kanseri nedeniyle hemitiroidektomi öyküsü
5. FDG-PET pozitif tiroid nodülleri

Mikst solid-kistik nodüller ve özellikle %50'den fazla kistik komponenti olan nodüllerde TİİAB değerlendirmesi genellikle solid komponente (özellikle de vasküler komponent) yönelik olarak yapılır. Bu yolla özellikle semptomatik hastalarda kist drenajı da sağlanabilir. TİİAB, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde tercih edilen yöntemdir.

Palpe edilemeyen, kistik veya tiroid posteriorunda bulunan nodüller için USG eşliğinde TİİAB önerilir.

1.3.3. TİİAB örneklerinin sitopatolojik olarak yorumlama prensipleri nelerdir?

Nondiagnostik (Tanısız) sitoloji: Nondiagnostik biyopsiler daha önce belirlenmiş spesifik sitolojik yeterlilik kriterlerini taşımayan biyopsilerdir. Yeterlilik kriterleri şu şekilde tanımlanır: bir nodülden en az iki aspiratta elde edilen ve her birinde 10–15 hücre bulunan en az 6 folliküler hücre grubu. Sitolojik olarak tanı konamayan ilk denemeden sonra USG eşliğinde yapılan ikinci denemede başarı ihtimali solid nodüllerde %75, kistik nodüllerde ise %50'dir. Bu nedenle, bazı biyopsilerin USG eşliğinde tekrarlanması gerekebilmektedir ve özellikle biyopsi alınır alınmaz hasta başında yapılacak sitolojik değerlendirmeler, başarı oranını artıracaktır. Buna rağmen nodüllerin %7 kadarında tekrarlanan biyopsilerle de tanı konulamaz ve cerrahi esnasında malign oldukları saptanabilir.

Tanı konamayan ilk sitolojik tetkikten sonra nodüle USG eşliğinde TİİAB tekrarı yapılmalıdır. Tekrarlayan aspiratlarda tanı konamayan kısmi kistik içeriğe sahip nodüllerin yakın takibi veya cerrahi eksizyonu gerekir. Tanı konamayan nodül solid ise cerrahi kuvvetle düşünülmelidir. Eğer sitolojik tetkikin sonucu PTK için tanısal veya şüpheli ise, cerrahi tavsiye edilir [56].

İndetermine sitoloji (önemi belirlenemeyen folliküler lezyon, foliküler veya Hürthle hücreli neoplazm, atipi): "Folliküler neoplazm" veya "Hürtle hücreli neoplazm" olarak rapor edilen belirsiz sitoloji, TİİAB örneklerinin %15-30'unda bulunur ve %20–30 malignite riski taşır. Her ne kadar prediktif değeri hala düşükse de erkek cinsiyet, nodül boyutu (>4 cm) ve ileri yaş gibi bazı klinik belirtiler ile atipinin varlığı gibi sitolojik belirtiler, bu tür hastalarda malignite olasılığını güçlendirebilir. Galektin 3, sitokeratin, BRAF gibi bazı moleküler belirteçler de belirsiz nodüllerin malignite açısından tanısal doğruluğunu artırmak için değerlendirilebilir. Yakın geçmişte yapılan geniş prospektif araştırmalar BRAF, ras, RET/PTC gibi genetik belirteçler ve Galektin 3 gibi protein belirteçlerin belirsiz tiroid nodüllerinin preoperatif tanısal doğruluğunu artırdığını göstermektedir. Bu belirteçlerin bir kısmı laboratuarlarda genel kullanıma girmekle birlikte henüz yaygın bir klinik kullanım alanı bulabilmiş değildirler. Gelecekte

bu moleküler belirteçlerin bazılarının kombine kullanımının, TİİAB ile belirsiz sitolojik özellikler gösteren hastaların tanı ve tedavisinde daha etkin hale gelmesi muhtemeldir.

Son zamanlarda, malign nodülleri, belirsiz olanlardan ayırmak amacıyla FDG-PET taraması kullanılmıştır. FDG-PET malignitede göreceli olarak yüksek sensitiviteye ve düşük spesifiteye sahip olup, bu konudaki çalışmaların sonuçları arasında büyük farklar bulunmaktadır.

TİİAB ile belirsiz sitoloji saptanan hastalarda BRAF, RAS, RET = PTC, Pax8-PPARγ veya Galektin-3 gibi moleküler belirteçlerin kullanımı düşünülebilir. ATA kılavuzunda belirsiz tiroid nodüllerinin tanı doğruluğunu artırmak için FDG- PET'in rutin klinik kullanımı konusunda olumlu veya olumsuz bir öneride bulunulmamaktadır.

Önemi belirsiz atipi sitolojili nodüllerde, endişe uyandıran klinik ve sonografik özellikler değerlendirildikten sonra doğrudan cerrahi veya takip kararı vermek yerine ileri incelemeler (örneğin TİİAB'ın tekrarlanması veya moleküler testler) tercih edilebilir. Klinik karar verme sürecinde hastanın bilgilendirildikten sonraki tercihi ve hastanın ameliyata uygunluğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Eğer TİİAB tekrarı veya moleküler testler yapılmazsa veya sonuç vermezse, önemi belirsiz atipi sitolojili bir tiroid nodülünde klinik risk faktörleri, sonografik patern ve hasta tercihleri de göz önünde tutularak takip veya tanısal cerrahi eksizyon tercih edilebilir.

Sitoloji folliküler neoplazm olarak rapor edildiğinde, eğer daha önce yapılmamışsa ve serum TSH değerleri de normal-düşük arasında ise, I^{123} tiroid sintigrafisi düşünülebilir. Eğer sonuç otonom bir nodül ile uyumlu değilse lobektomi veya total tiroidektomi yapılmalıdır.

Eğer sitoloji "şüpheli papiller karsinom" veya "Hürthle hücreli kanser" olarak rapor edilirse, radyonüklid görüntülemeye gerek yoktur ve lezyonun büyüklüğü ile diğer risk faktörlerine bağlı olarak lobektomi veya total tiroidektomi önerilir.

Benign Sitoloji: Eğer nodül sitolojisi benign ise, ileri tanısal araştırma veya tedavi rutin olarak gerekli değildir. Hasta takipte tutulmalıdır.

Multinodüler tiroid bezi veya multinodüler guatrlar malignite açısından nasıl değerlendirilmelidir?

Multipl tiroid nodülü olan hastalar da soliter nodülü olan hastalar kadar malignite riskine sahiptir [58, 59]. Malignite riski nodül sayısından bağımsız olarak her hastada aynı olmasına rağmen, soliter nodüllerin nonsoliter nodüllerden daha fazla malignite riskine sahip olduğunu bildiren büyük bir çalışma da bulunmaktadır [69]. Nodülleri tanımlamak için USG yapılmalıdır. Ancak sadece "en büyük" veya "dominant" nodüle aspirasyon yapılırsa, bir tiroid kanseri atlanabilir [68]. Serum TSH'ının düşük veya düşük-normal aralığında bulunan hastalarda radyonüklid inceleme düşünülmelidir. Bu inceleme sonrasında hipofonksiyonel olduğu saptanan hastalara ise TİİAB uygulanmalıdır.

Serum TSH konsantrasyonunun düşük-normal veya düşük seviyede olması otonom nodül(ler)in varlığını düşündürür. Bu durumda 99mTc perteknetat veya I^{123} sintigrafisi yapılmalı ve 1–1.5 cm'den büyük tüm nodüllerin fonksiyonunu saptamak için USG ile karşılaştırılmalıdır.

1 cm'den büyük boyutlu iki veya daha fazla tiroid nodülü varlığında, tercihen şüpheli sonografik görünümlü olan nodül aspire edilmelidir. Eğer nodüllerde şüpheli sonografik görünüm yoksa ve ultrasonda birbirine benzer birleşmekte olan nodüller varsa malignite olasılığı düşüktür ve sadece en büyük nodülün aspire edilmesi, diğerlerinin ise seri USG takibi uygundur. İzofonksiyonel veya nonfonksiyonel nodüller arasından ultrasonografik olarak şüpheli özellikler gösterenlere TİİAB yapılmalıdır.

1.3.4. Tiroid nodülleri olan hastaların en iyi uzun süreli takip yöntemi hangisidir?

Benign olarak rapor edilen tiroid nodülleri, özellikle de 4 cm'nin üzerinde iseler, düşük de olsa göz ardı edilemeyecek bir oranda (%5) yanlış negatiflik ihtimali nedeniyle takip gerektirirler [55, 70]. Benign nodüllerin boyutlarında azalma olabilse de sıklıkla yavaş bir artış söz konusudur [71]. Sitolojik olarak benign ve 2 cm'den büyük tiroid nodüllerinin 38 ay boyunca ultrasonografik olarak izlendiği bir çalışmada, benign ve malign nodüllerin büyüme oranları arasında bir fark saptanmamıştır [72].

Nodül büyümesinin kendisi malignite açısından patognomonik olmamakla birlikte biyopsi tekrarı için bir endikasyondur. Mikst solid-kistik nodüllerde biyopsi tekrarına solid komponentteki büyümeye bakılarak karar verilmelidir. Benign sitoloji olarak rapor edilen nodüllerdeki yanlış negatiflik oranları palpasyonla yapılan TİİAB'da %1–3 iken [54, 73, 74], USG eşliğinde yapılanlarda %0,6 civarındadır [54]. Fizik muayene ile nodülün boyutunun doğru olarak tahmin edilmesi USG ile yapılan kontrollere göre daha düşük ihtimal olduğundan [75], klinik olarak belirgin değişikliklerin USG ile yapılan seri kontrollerle takibi daha uygun olacaktır. Nodül büyümesi tanımı veya biyopsi tekrarı için eşik değeri konusunda bir fikir birliği yoktur. Bazı gruplar bu sınır için nodül hacmindeki %15'lik artışı önerirken, diğerleri nodül boyutundaki ortalama değişikliğin ölçülmesini önermektedir [71, 76]. Kabul edilebilir bir büyüme tanımı; iki veya üç boyuttaki minimum 2 mm'lik artışla birlikte nodül boyutundaki %20 artıştır. Bu da Brauer ve arkadaşları tarafından saptanan ve minimal belirgin reprodüktif değişiklik olan %50'lik nodül hacim artışına denk gelmektedir [78]. Nodül hacmindeki %49 ve üzerindeki değişikliklerin "nodülün büyümesi" olarak tanımlanabileceğini ve gelecekte %49'un altındaki hacim değişikliklerinin belirgin değişiklik olarak tanımlanmayacağını öne sürmektedirler. Birçok çalışmanın sonucunda eşik değeri olarak kullanılan nodülün %50'den fazla küçülmesi veya büyümesinin uygun ve güvenli bir kriter olduğu ve bu olgulardaki malign tümörlerde biyopsi tekrarları sonucu gelişen yanlış negatiflik oranlarının düşük olduğu görülmektedir [78, 79].

İlk TİİAB'de benign olarak değerlendirilen tiroid nodülleri 6–18 ay seri USG incelemeleri ile takip edilmelidir. Eğer nodül boyutu stabil ise (yani, hiçbir nodülün hacminde %50'den fazla bir değişiklik yoksa veya solid nodüllerin ya da mikst solid-kistik nodüllerin solid komponentinin en az iki boyutunda %20'den fazla büyüme yoksa)

bir sonraki klinik muayene veya USG ile takip aralığı daha uzun olabilir (örneğin 3–5 yılda bir) [57].

Eğer nodülde palpasyonla veya sonografik olarak büyüme söz konusu ise tercihen USG eşliğinde TİİAB tekrarı uygulanmalıdır [57].

Sitolojik olarak benign olarak saptanan kistik nodüller hastaların %60– 90'ında beklendiği üzere nüks açısından (tekrar sıvı dolması) takip edilmelidirler [80, 81]. Böyle tekrarlayan semptomatik kistik sıvı dolumu olan hastalarda hemitroidektomi şeklindeki cerrahi veya kist içine perkütan etanol enjeksiyonu (PEE) uygun bir yaklaşım olabilir. Yapılan 4 çalışmada PEE'nin başarı oranı %75–85 olarak saptanırken basit kist boşaltımı veya salin enjeksiyonunda bu oran %7–38 olarak bildirilmiştir. Bu oranlara en az iki PEE'den sonra ulaşılmıştır. İşlemin komplikasyonları arasında hafif veya orta derecede lokal ağrı, flushing, baş dönmesi ve disfoni sayılabilir. Kozmetik kaygılar ve bası semptomlarının varlığı durumunda tekrarlayan benign sitolojiye sahip kistik nodüllerin cerrahi olarak çıkarılması veya PEE düşünülmelidir [80-83].

Benign tiroid nodüllerinde medikal tedavinin rolü nedir?

Birden fazla randomize kontrollü çalışmadan ve üç meta-analizden elde edilen sonuçlar, serum TSH seviyesini subnormal seviyede baskılayan tiroid hormon tedavisinin, özellikle iyottan fakir diyetle beslenilen bölgelerde, nodül boyutunu azaltmada ve yeni nodül oluşumunu engellemede kullanılabileceğini göstermektedir [84-86]. Yeterince iyot alınabilen bölgelerdeki veriler kısıtlı olup, geniş çalışmalarda levotiroksin (LT4) ile TSH baskılanması sonucunda tiroid nodüllerinin sadece %17-25'inde %50'den fazla küçülme görülmüştür. Yeterince iyot alınabilen bölgelerde benign tiroid nodülleri için rutin TSH supresyon tedavisi önerilmez.

Tekrarlayan biyopsilerde benign olarak saptanan nodüller büyümeye devam ediyorsa, semptomlar ve klinik kaygıya dayalı olarak sürekli izlem veya cerrahi müdahale düşünülmelidir. Bu hasta grubu için LT4 kullanımına ilişkin hiçbir veri yoktur [56].

1.3.5. Sitolojik Raporlama:

TİİAB sitoloji raporlarında patologların kullandığı tek bir sınıflama sistemi yoktur. TİİAB'ın uygulamaya girmesinden bu yana değişik merkezlerin raporlarında birçok sınıflama sistemi kullanılmıştır. Bu sınıflama sistemlerinde terminoloji de değişmektedir ve verilerin doğruluğunu karşılaştırmak son derece güçtür. Ayrıca sınıflama sistemine bağlı olarak işlemin duyarlılık ve özgüllük oranlarında geniş değişim aralıkları gözlenmektedir [87]. Buna ek olarak klinisyenlerle patologların sitopatoloji raporlarını ve tanısal terminolojiyi algılamaları arasında da önemli fark olduğu saptanmıştır [88]. Tüm bunlara bağlı olarak bir kurumun raporlama sistemini bilen klinisyenin başka bir kurumdan gelen raporu yorumlaması zor olmaktadır. Son zamanlarda birçok kurumda birkaç klavuzun önerilerine göre raporlama sistemleri kullanılmaktadır. Fakat bu raporlama sistemleri arasında da bazı farklılıklar bulunmaktadır. En sık kullanılan bu sistemler Tablo-4 içerisinde özetlenmiştir. Bu sınıflama sistemlerinden ATA [56] TİİAB sonuçlarını 4 kategoriye, AACE/AME/ ETA [38], British-thyroid Association [89] ve Papanicolaou Society of Cytopathology [81] 5 kategoriye, Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute; NCI) [91]'nün düzenlediği Bethesda toplantısında yayınlanan Bethesda sistemi (Tablo-5) ise 6 kategoriye ayırmaktadır. Farklı sayıda kategori içeren bu klavuzlardaki birbiri ile aynı veya birbirine yakın olan kategoriler Tablo-4'de aynı satırda verilmiştir.

TİİAB raporlarında bu sınıflama sistemlerinin ve terminolojinin farklılığını ortadan kaldırmak ve ortak bir terminoloji geliştirmek amacı ile 2008 yılında Bethesda'da bir konferans düzenlenmiştir. Bu konferanstaki tartışma ve sonuçlar Bethesda sistemi olarak kılavuz şeklinde yayınlanmıştır. Bu, özellikle laboratuvar ve hastalara uygun olarak düzenlenebilecek şekilde esnek çerçeveye oturtulan bir çalışma olarak tasarlanmıştır [92]. Kılavuzun yayınlanmasından sonra da TİİAB değerlendirmelerinde kullanımı giderek artmıştır. Son yıllarda yapılan değerlendirmelerde; Bethesda raporlama sistemi öncesi ayırımı yapılamayan (indeterminate; belirsiz) grupta yer alan sonuçlar Bethesda sistemi ile tekrar incelendiğinde preparatların %28-47 oranında benign kategoride yer aldığı rapor edilmiştir [93, 94]. Richmand ve ark. [94] daha önce raporlanan TİİAB preparatlarını tekrar inceleyip, Bethesda raporlama sistemine göre raporlamışlar ve benign olarak rapor edilen örneklerin son patolojisinde malignite saptanması açısından anlamlı fark bulamamışlardır. Çalışmacılar, TİİAB'de Bethesda

sisteminin uygulanması ile tiroid malignitelerinde aynı tanısal uygunluk oranı korunarak, ayrım yapılamayan kategorideki hasta sayılarının azaltılıp, buna bağlı tiroidektomi sayısının da azaltılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Tablo 4 Kılavuzların önerdiği TİİAB sonuçları raporlama sistemleri [89,91]

Kategori	**PSC 1997**	**ATA 2006**	**BTA 2007**	**AACE-AME 2010**	**NCI (Bethesda) 2008**
I	Yetersiz örnek	Yetersiz örnek	Yetersiz örnek	Yetersiz örnek	Yetersiz örnek
II	Benign	Benign	Benign	Benign	Benign
III	Atipik Hücreler	Kuşkulu Neoplazi Kuşkulu Malign	Kuşkulu FL Kuşkulu FN	Folliküler Lezyon Folliküler Neoplazi	Folliküler Lezyon
IV	-	-	-	-	Folliküler Neoplazi
V	Kuşkulu Malign	-	Kuşkulu Malign	Kuşkulu Malign	Kuşkulu Malign
VI	Malign	Malign	Malign	Malign	Malign

FL: Folliküler Lezyon, FN: Folliküler Neoplazi, PSC:Papanicolaou Society of Cytopathology, ATA: American Tyhroid Association, BTA: British Thyroid Association, AACE-AME: American Association of Clinical Endocrinologist/Associazione Medici Endocrinologi, NCI: National Cancer Institute

Tablo 5 Bethesda sistemi tanısal kategorileri [48]

Kategori	Tanı	Özellik
I	**Yetersiz Örnekleme/ Tanımsız**	Sınırlı sayıda hücre Folliküler hücre olmaması Yalnızca kist sıvısı içeriği Kötü fiksasyon, koruma Kan, pıhtı artefaktları
II	**Benign**	Nodüler Guatr Kronik Lenfositik Tiroidit (Hashimoto) Granülamatöz Tiroidit (Subakut) Hiperplastik/adenomatoid nodül Kolloid nodül
III	**Önemi Belirsiz Atipi** **Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon**	
IV	**Folliküler Neoplazi** **Folliküler Neoplazi Kuşkusu**	Folliküler Adenom/Kanser Hurthle hücreli Adenom/ Kanser
V	**Malignite için Kuşkulu**	Papiller kanser için kuşkulu Medüller kanser için kuşkulu Metastatik kanser için kuşkulu Lenfoma için kuşkulu Diğer
VI	**Malign**	Papiller tiroid kanseri Medüller tiroid kanseri Kötü Diferansiye kanser Anaplastik kanser Squamöz hücreli kanser Miks yapıda kanser Non-Hodgkin lenfoma Diğer

1.3.6. Tiroid ince iğne aspirasyon sitoloji sonuçlarına göre tedavi ve izlem seçenekleri

Bu bölümde TİİAB raporlarının klinik olarak değerlendirilmesinde ve kategorilerde uygulanabilecek tedavi alternatifleri açısından son zamanlarda daha fazla kullanım alanı bulan Bethesda sistemindeki kategoriler dikkate alındı. Bunun nedeni de ATA'nın 4 kategorilik kılavuzunda folliküler neoplazi ile kanser şüphesinin aynı kategori içinde sınıflanmış olmasıdır [56]. Çünkü bu sınıftaki lezyonların kanser oranları birbirinden oldukça farklıdır. Buna bağlı olarak AACE-AME/ ETA klavuzunda folliküler lezyon/neoplazi ve kanser şüphesi ayrı kategorilere ayrılmıştır. Ayrıca folliküler lezyon/neoplazi kategorisinin folliküler lezyon ile neoplazi arasında net sitolojik kriterler olmadığı için ayrılmasının uygun olmadığı belirtilmiştir [38]. Bethesda sınıflamasında ise folliküler lezyon ve folliküler neoplazide kanser oranları farklı olduğu için, bunlar da ayrı kategorilere ayrılmıştır [91, 92]. Bethesda sisteminde bazı kategorilerde tek isim üzerinde görüş birliği sağlanamadığı için 2 isim birlikte kullanılmıştır. Bu sistemde 6 kategorideki tanısal olasılıklar Tablo-5'de, kategorilere göre kanser riskleri ve genel tedavi yaklaşımları Tablo-6'da, TİİAB tekrar endikasyonları ise Tablo-7'de özetlenmiştir.

Tablo 6 Bethesda sisteminde malignite riski ve tedavi önerileri [145]

Tanısal Kategori		**Malignite Riski (%)**	**Yaklaşım Önerileri**
I	Yetersiz örnekleme		USG-TİİAB Tekrarı
II	Benign	0-3	Klinik Takip
III	Önemi Belirsiz Atipi/folliküler lezyon	5-15	TİİAB Tekrarı
IV	Folliküler neoplazi/kuşkusu	20-30	Cerrahi (lobektomi)
V	Malignite için kuşkulu	60-75	Cerrahi
VI	Malign	100	Cerrahi

Tablo 7 TİİAB tekrarı endikasyonları [48]

İlk TİİAB'de yetersiz örnekleme
Büyüyen nodüller
Rekürren kistik nodüller
İzlenen nodüller >4 cm
Baskılama tedavisi ile küçülmeyen nodüller

1.3.7. Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon Kategorisi

Bethesda sınıflamasına göre, folliküler kaynaklı lezyonlarda tespit edilen malignite oranları birbirinden farklı olduğu için bu kategori iki alt kategoriye ayrılmıştır [16, 17]. AACE-AME/ ETA klavuzunda ise folliküler lezyon ile folliküler neoplaziyi ayıracak net sitolojik kriterler olmaması ve daha kompleks olması nedeni ile özel tiroid merkezleri dışında bu ayrımın yaygın olarak uygulanamayacağı belirtilmektedir [46]. Bethesda sınıflamasında folliküler kaynaklı lezyonların bir alt grubu olarak kabul edilen önemi belirsiz folliküler lezyonlar (Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion; AUFL) için çeşitli yayınlarda farklı isimlerin kullanıldığı görülür ve terminoloji konusunda ortak görüş yoktur. Bunlar; atipik folliküler lezyon, hücresel folliküler lezyon, önemi belirsiz atipik hücreler, atipi/sınır kategorisi, önemi belirsiz atipi, neoplazi için belirsiz, atipik hücresel lezyon olarak sıralanabilir [137, 139-142]. Gerek tanım farklılıklarına bağlı gerekse bu kategorideki tüm olguların ameliyat edilmemiş olması nedeniyle bu lezyonlarda saptanan malignite oranları da değişmektedir. Genel olarak bakıldığında çeşitli serilerde bu kategorideki lezyonlarda malignite saptanma oranlarının %5-15 arasında değiştiği görülür [86-88, 128]. 2007 yılında yayınlanan iki büyük serinin birinde [130] atipik hücresel lezyon olarak geçen bu tanının oranları %3 ve %6 olarak belirlenmiştir [130, 130]. Bu yazarlar kategorinin sınırlanması için gerekli çabanın

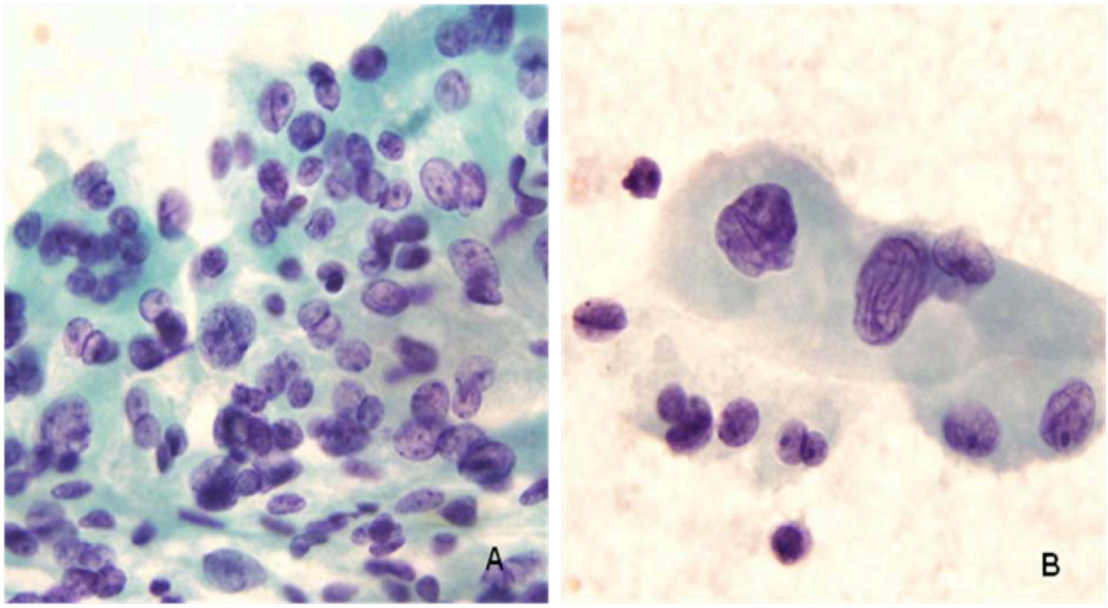
gösterilip, oranın %7'yi geçmemesi gerektiğini ileri sürmektedirler. Genel olarak bakıldığında bu kategori benign kategoriye göre daha yüksek malignite riskine sahiptir [130].

Bu kategorinin spesifikliği ve pozitif prediktif değeri düşük olduğu için uygulanacak izlem ve tedavi seçenekleri de tartışmalıdır. Bu kategori ile ilgili; TİİAB ve USG tekrarı ve/veya sintigrafik çalışmalar önerilmektedir [132, 133]. Bunlardan ilk değerlendirilmesi gereken TİİAB tekrarıdır.

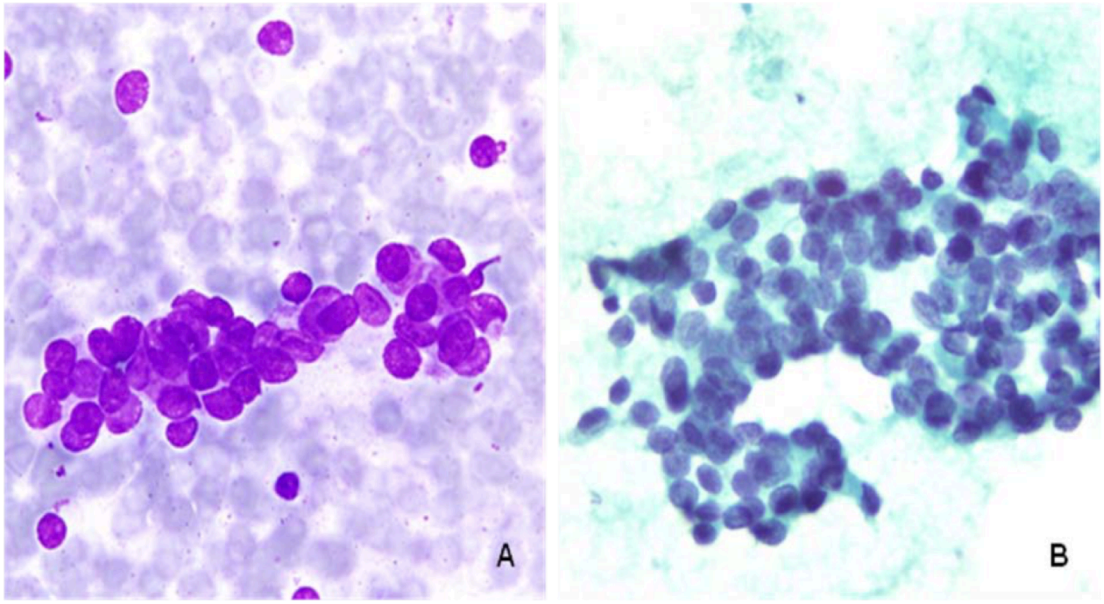
TİİAB tekrarı yapılan olguların sadece %20-30'unda önemi belirsiz atipi tanısı yeniden konmaktadır [98, 128, 131]. Bu bağlamda olguların yaklaşık %60-80'i diğer tanısal bir kategoriye yer değiştirebilmekte ve bunların yaklaşık %50'si ise benign tanı alarak izlenmektedir [128, 131]. Faquin ve Baloch [98] bu kategorideki hastalardan cerrahi uygulananlarda, TİİAB tekrarı yapılanlarda %27, TİİAB tekrarı yapılmayanlarda ise %15 malignite saptamışlardır. Bu çalışmalar önemi belirsiz atipi tanısı alan olgularda TİİAB tekrarının önemli olduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca likit bazlı sitoloji ve ilgili konuda değinilmiş olan immunohistokimyasal çalışmaların tanısal doğruluğu arttırabileceği de bildirilmektedir [38, 99, 133].

Önemi belirsiz atipi kategorisindeki hastalarda diğer yaklaşım şekli tekrar USG yapılmasıdır ve bu yöntem bu kategorideki hastaların cerrahiye verilmesi ya da tekrar TİİAB yapılarak izlenmesi konusunda yardımcı olabilir. USG'de malignite için kuşkulu kriterlerden birden fazlasının saptanması durumunda cerrahi girişim ön planda düşünülebilir. Ayrıca klinik olarak kanser için yüksek risk faktörlerinin varlığında da cerrahi düşünülmelidir [38, 57]. Bunların dışında kalan hastalar izleme alınarak 3-6 ay sonra TİİAB'nin tekrarlanması uygundur. TİİAB tekrarında önemi belirsiz atipi veya folliküler neoplazi saptanırsa cerrahi girişim ön plana çıkarılmalıdır [132, 133].

Önemi belirsiz atipide üçüncü yaklaşım şekli özellikle TSH'si düşük veya normalin alt sınırında olan hastalarda I^{123} sintigrafisi yapılmasıdır. Eğer nodül hiperaktif ise klinik olarak izlenebilir ve 3-6 ay sonra TİİAB tekrarlanır. Eğer nodül soğuk ise cerrahi düşünülmelidir [133]. Eğer hasta cerrahi için uygun değilse tekrarlanan USG ile yakın klinik izleme alınabilir.



Resim 1. Nükleer yarıklar. Sitolojik Tanı: A, B- Foliküler Neoplazi, Hürthle Hücreli Tip. Patoloji Tanısı: A, B- Papiller Karsinom (PAP x1000).



Resim 2. Nükleer üst üste yığılma. Sitolojik Tanı: A- Malignite Kuşkusu, B- Önemi Belirsiz Foliküler Lezyon. Patoloji Tanısı: A- Papiller Karsinom, B- MPBİDT (A- MGG x1000, B- PAP x400).

Şekil 2 TİİAB sitolojisinde atipi görünümleri

2. HASTALAR VE METOD

Çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında nodüler guatr nedeniyle 2012 ile 2017 tarihleri arasında tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapılan 5958 hasta retrospektif olarak tarandı. Yapılan TİİAB sonuçlarına istinaden TİİAB sitolojisi "önemi belirsiz atipi" olan 833 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik verileri, yapılan TİİAB sonuçları, ek hastalık varlığı verileri çalışma sürecinde kullanılan hastane bilgi yönetim sistemleri aracılığı ile 2012-2017 arası giriş yapılan hastalardan toplandı. Yapılan çalışmaya dair etik kurul onayı alındı. Çalışmaya dahil edilmenin tek kriteri TİİAB'de 'önemi belirsiz atipi' sonucu olarak belirlendi. Çalışmanın amacı TİİAB sonucu 'önemi belirsiz atipi' çıktığı için operasyona verilen hastaların patoloji sonuçlarının değerlendirilerek malign ve benign çıkan vakaları ve bunların ameliyat öncesi verilerini karşılaştırmaktır.

Taranan 5958 vakanın 9226 TİİAB sonucu olduğu tespit edildi. Bu TİİAB'lardan 906 adedinde 'önemi belirsiz atipi' saptanmıştı. Bu 'önemi belirsiz atipi' saptanan 906 TİİAB örneği 833 hastaya aitti. Herhangi bir TİİAB sonucunda 'önemi belirsiz atipi' tespit edilen 833 vakaya toplamda 1478 TİİAB yapıldığı saptandı. Sadece birinci TİİAB neticesinde 'önemi belirsiz atipi' saptanan 562 hastanın 79 tanesinin tiroidektomi olduğu, opere olanlardan 45 hastada tiroid malignitesi tespit edildiği anlaşıldı. Sadece ikinci TİİAB neticesinde 'önemi belirsiz atipi' saptanan 163 hastanın 31 tanesinin tiroidektomi olduğu, opere olanlardan 16 hastada tiroid malignitesi tespit edildiği görüldü. Sadece üçüncü TİİAB neticesinde 'önemi belirsiz atipi' saptanan 35 hastanın 7 tanesinin tiroidektomi olduğu, opere olanlardan 3 hastada tiroid malignitesi tespit edildiği anlaşıldı. Toplamda tek TİİAB sitopatoloji sonucu 'önemi belirsiz atipi' saptanan 760 hastanın 117'si opere edilmiş ve 64'ünde malignite saptanmıştır. Öte yandan iki ayrı TİİAB'ında ÖBA çıkan 73 vakanın 39'u ameliyata verilmiştir. Geri kalan 34 vaka ultrasonografik özellikleri benign olduğu için ya da sintigrafide aktif nodül özelliği olduğu için yakın takiple izlenmiştir. Opere olan 39 vakanın 18'inde malignite çıkmıştır. ÖBA saptanan 833 hastanın 156'sı tiroidektomi olmuştur. Toplamda sitolojisinde ÖBA saptanan hastaların 662'si kadın olup bu hastaların 131'i tiroidekomi olmuştur. Geri kalan 171 hasta erkek olup bu hastaların 25'ine tiroidektomi uygulanmıştır. Çalışmanın akış şeması Şekil-3 içerisinde verilmiştir.

TİİAB sitopatolojisinde önemi belirsiz atipi saptanan 833 hastanın 156 si ameliyat olmuş, bunlardan %54,5'i (n:82/156) malign, %45,5'i (n:74/156) benign olarak bildirilmiştir.



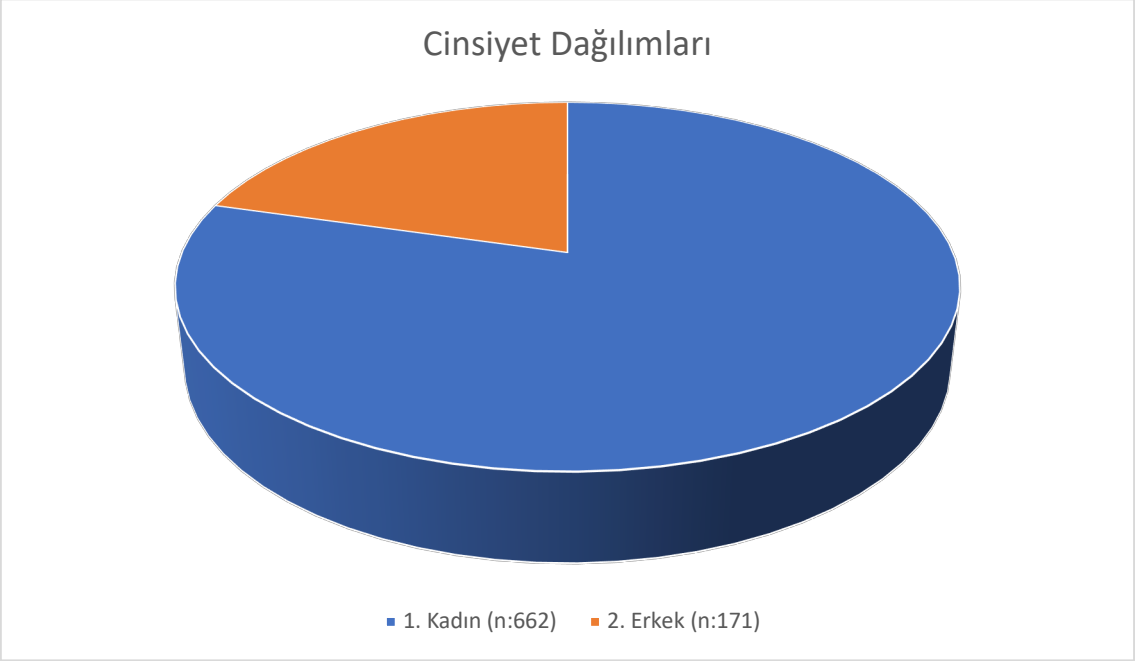
ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi

Şekil 3 Çalışma ve hasta sonuçları akış şeması.

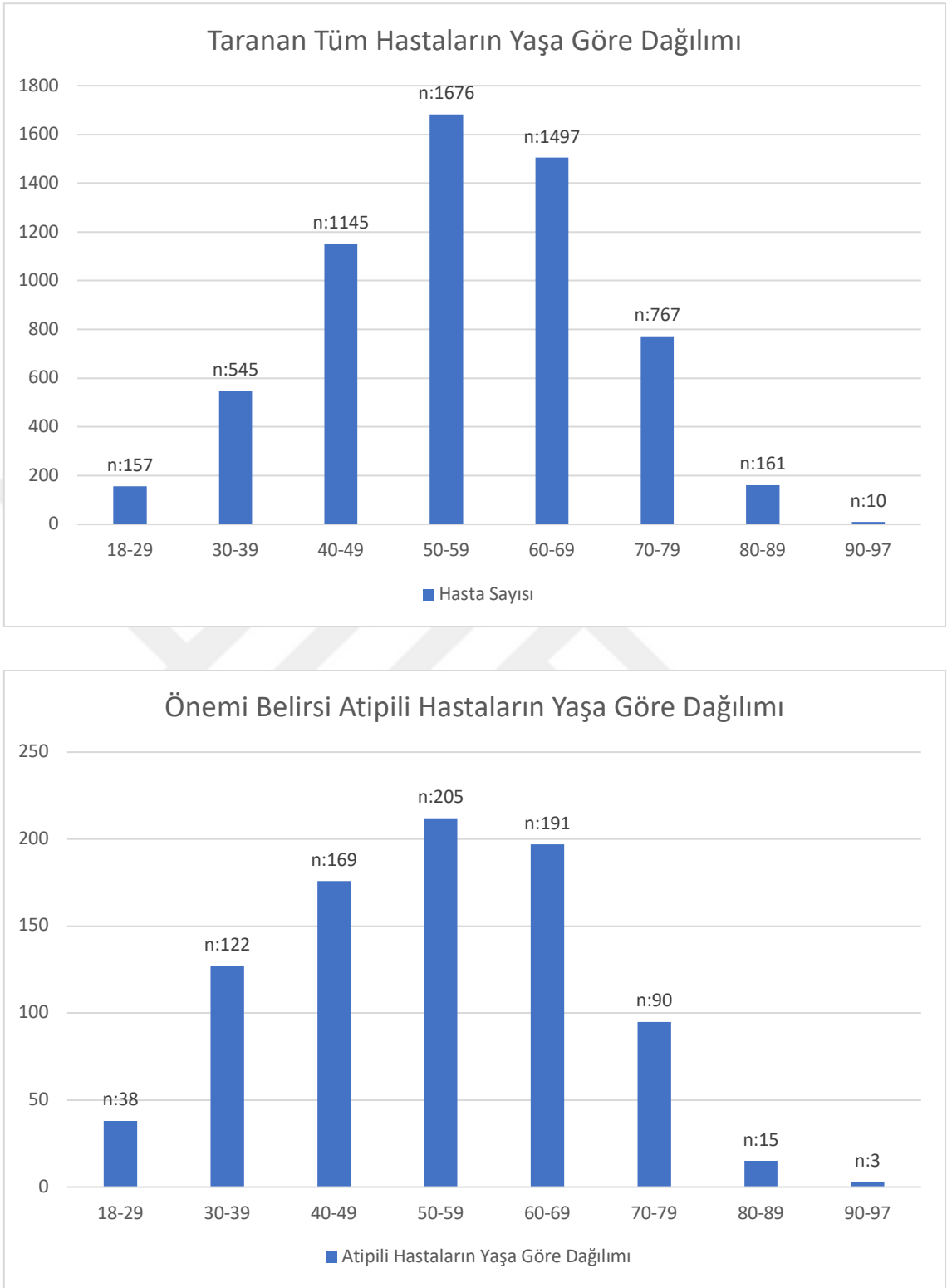
Hastalara ait verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS v17 (IBM) programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada elde edilen veriler, ortalama, standart sapma, ki kare testi, bağımsız örnekler arasındaki fark testi ve sensitivite, spesifite analizleri ile değerlendirildi. Elde edilen veriler %95 güvenilirlik aralığına göre incelenip, 0,05'den küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 5958 vakadan sitopatolojisi ÖBA tanılı olan hastaların %79,47'si (n=662/833) kadın, %20,52'si (n=171/833) erkek olup kadın: erkek oranı yaklaşık olarak 4:1 olarak bulundu. Tüm çalışma grubunda yaş ortalaması 52,46±14,06 yıl (min:19, max:97) yıl olarak bulundu. Yaş ortalamaları cinsiyetlere bağlı olarak değerlendirildiğinde erkekler için 55,34±14,63 yıl, kadınlar için 51,72±13,82 yıl olarak tespit edildi (**Şekil-4**).



Şekil 4 Sitolojisi ÖBA çıkan hastaların cinsiyet dağılımları



Şekil 5 Yaşa göre dağılımlar

Çalışma sürecinde tiroid malignitesi şüphesi ile 5958 nodüler guatrlı hastaya toplam 9226 TİİAB yapılmıştır. Bunlardan 833 hastaya toplamda yapılan 1478 TİİAB'ın 906'sında 'önemi belirsiz atipi' rapor edilmiştir. Dolayısıyla çalışmamızda "ÖBA" görülme oranı %9,82 olarak saptandı.

Birinci TİİAB sitolojisi ÖBA olarak saptanan 616 hastanın ikinci TİİAB sitolojileri; 44 hastada ikinci kez ÖBA, üçüncü TİİAB sitolojileri 5 hastada ÖBA olarak saptanmıştır. Bu 5 hastadan 5'ine operasyon yapılmış ve %60 malign (n: 3 hasta), %40 benign (n:2 hasta) olarak bildirilmiştir. İlk TİİAB sitolojinde ÖBA saptanıp tiroidektomi olan hastalardaki malignite görülme oranı ile ÖBA saptanıp tiroidektomi olan bütün hastalardaki malignite görülme oranı istatiksel olarak kıyaslandığında anlamlı bir fark izlenmedi (p:0.58). Herhangi iki TİİAB sitolojinde ÖBA saptanıp tiroidektomi olan hastalardaki malignite görülme oranı ile ÖBA saptanıp tiroidektomi olan bütün hastalardaki malignite görülme oranı değerlendirildiğinde istatiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p:0.58). Üç ayrı TİİAB sitolojinde ÖBA saptanıp tiroidektomi olan hastalardaki malignite görülme oranı ile herhangi bir TİİAB'ında ÖBA saptanıp tiroidektomi olan hastalardaki malignite görülme oranı istatiksel olarak kıyaslandığında anlamlı bir fark izlenmedi (p:0.55). Ancak birden fazla ÖBA sitolojisi bulunan hastaların operasyona verilme oranının yüksekliği tespit edildi.

Nodüler guatr nedeni ile TİİAB yapılan ve sonucu benign saptanmasına rağmen başka endikasyonlardan dolayı ameliyat olan 180 hastanın postoperatif patolojik değerlendirilmesinde %37,8'inin (n=68/180) malign, %62,2'sinin (n:112/180) benign olduğu anlaşılmıştır.

Önemi Belirsiz Atipi saptanan hastalara yapılan TİİAB sitolojisinin özgüllük, duyarlılık açısından yapılan değerlendirmelerinde, TİİAB'ın ÖBA sitopatolojisindeki duyarlılığı %50 (n:68/136), özgüllüğü %59,5 (n:119/200), pozitif prediktif değeri %45,5 (74/156), negatif prediktif değeri ise %62,2 (112/180) olarak saptandı. Bu sonuca göre TİİAB ile malignite vakalarının %50'si yakalanabilirken, gerçekte benign etiyolojiye sahip olguların ise sadece %59,5'inin benign olarak tespit edildiği görüldü.

	Ultrasonda Benign Özellikler	Ultrason Malign Özellikler
ÖBA saptanıp takip kararı alınan (n:677)	501 Hasta	176 Hasta
ÖBA saptanıp tiroidektomi olan ve patolojisi benign saptananlar (n:74)	41 Hasta	33 Hasta
ÖBA saptanıp tiroidektomi olan ve patolojisi malign saptananlar (n:82)	62 Hasta	20 Hasta

(Tiroid Ultrasonu Benign Özellikler: Saf kistik nodül, Hiperekoik nodül, Halo ve düzenli sınır, Süngerimsi nodül, Yumurta kabuğu kalsifikasyon, Kanlanma olmayan nodül, Multiple iç içe geçmiş nodül.
Tiroid Ultrasonu Malign Özellikler: Hipoekoik nodül, Mikrokalsifikasyon, Düzensiz Sınır, Nodül yüksekliği>genişlik, Artmış nodül içi kanlanma, Boyun ön kas invasyonu)

Tablo-9 ÖBA saptanan hastaların preoperatif ultrasonografilerinde saptanmış malign ve benign özelliklerin tiroid kanseri ile ilişkisi

Tablo-9'daki verilere göre çalışmaya dahil edilen ÖBA hastalarının preoperatif ultrason sonuçlarında belirtilen benign ve malign özellikler ile tiroid kanseri ilişkisine bakıldığında istatiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p:0.52).

	Postoperatif patolojisi malign olanlar	Postoperatif patolojisi benign olanlar
ÖBA saptanan kadın hastalar (n:131)	59 Hasta	72 Hasta
ÖBA saptanan erkek hastalar (n:25)	13 Hasta	12 Hasta

Tablo-10 Önemi belirsiz atipili hastaların cinsiyet durumuna göre tiroid kanseri ile ilişkisi

Tablo-10'daki verilere göre çalışmaya dahil edilen ÖBA sitolojili hastaların cinsiyet durumuna göre tiroid kanseri arasındaki ilişki istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

ÖBA saptanıp opere olan hastaların yaş dağılımı (n:156)	Postoperatif patolojisi malign olanlar (n:82)	Postoperatif patolojisi benign olanlar (n:74)
18-29 yaş arası hastalar (n:9)	4 Hasta	5 Hasta
30-39 yaş arası hastalar (n:34)	18 Hasta	16 Hasta
40-49 yaş arası hastalar (n:36)	22 Hasta	14 Hasta
50-59 yaş arası hastalar (n:36)	20 Hasta	16 Hasta
60-69 yaş arası hastalar (n:28)	12 Hasta	16 Hasta
70-79 yaş arası hastalar (n:12)	6 Hasta	6 Hasta
90-99 yaş arası hastalar (n:1)	0 Hasta	1 Hasta

Tablo-11 Önemi belirsiz atipili hastaların yaş durumuna göre tiroid kanseri ile ilişkisi

Tablo-11'daki verilere göre çalışmaya dahil edilen ÖBA sitolojili hastaların yaş durumuna göre tiroid kanseri arasındaki ilişki istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0.7).

4. TARTIŞMA

Palpabl tiroid nodülleri, yetişkin kişilerde %4-7 arasında görülebilen, oldukça yaygın bir patolojidir [2]. Tiroid nodüllerinin taranmasında ultrasonografinin kullanılması ile tiroid nodüllerinin insidansı %60 seviyelerinin üzerine çıkmıştır. Klinik muayene esnasında farkedilen tiroid nodüllerinin oranı 60 yaşın üzerinde %5, çocukluk ve adölesan döneminde ise %1,5 düzeyindedir [92], Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise bu oranın %2,8 düzeylerinin üzerinde olduğu bildirilmiştir [93].

Tiroid maligniteleri, benign tiroid patolojilerine nazaran daha nadir olarak görülmektedir. Tüm tiroid nodüllerinin ancak %5 kadarı nihai patolojide malign olarak bildirilmektedir [31, 97]. Tiroid bezinde tespit edilen nodüllere yaklaşımdaki ana amaç, gereksiz cerrahi girişimleri önlemek ve TİİAB sonucuna istinaden uygulanacak cerrahi yöntemin belirlenmesi amacıyla benign ve malign ayrımının yapılabilmesidir. Bu bağlamda anamnez, cinsiyet, yaş, aile hikayesi, radyasyon maruziyeti öyküsü gibi veriler nodülün değerlendirilmesinde hekime yardımcı olabilse de hiçbiri kesin olarak tanı

koydurucu niteliğe sahip değildir [98]. Malign ve benign tiroid nodüllerinde ayrım için ultrasonografik veya sintigrafik değerlendirmede elde edilen bulgular açısından keskin bir sınır bulunmamaktadır. Fakat burada belirlenen nodüllerden alınan örneklerin sitolojik inceleme açısından ucuz ve güvenilir bir yöntem olan TİİAB ile elde edilen sonuçların tanısal olarak kullanılması daha kesin bulgular sağlayabilmektedir [87, 99, 100]. TİİAB ile yapılan sitolojik incelemede benign ve aşikar malign lezyonların tanısında problem yaşanmamakla beraber, alınan örnekten yapılan değerlendirmeler neoplastik bir oluşumu tam manası ile dışlayamadığı zamanlarda tedavi ve izlem anlamında zorluklar yaşanabilmektedir [87].

TİİAB ile alınan örneklerde yeterli hücresel elemanın bulunduğu durumlarda bile tüm vakaların %7'sinde "önemi belirsiz atipi" sonucunun çıktığı literatürde belirtilmiştir [101]. Bu belirsiz sonuç durumlarında radyolojik bulgular ve sitopatolojik olarak incelemesi yapılan bazı hücresel belirteçlerin tiroid nodüllerindeki malign-benign ayrımının yapılabilmesinde tanısal olarak yardımcı olabileceği öne sürülmektedir [86].

Tiroid patolojilerinde benign-malign ayrımının yapılmasında kullanılan Bethesda sistemi, benign, şüpheli malign ve malignite tanısı koyulamayan grupları da tanımlamaktadır. Literatürde, Bethesda sistemi ile bildirilen "önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz folliküler lezyon" kategorilerinde %5-15 arasında değişen bir malignite riski olduğu gösterilmektedir [102].

Hasta serilerinde TİİAB sonucunda atipi görülme oranı %3-10 arasında belirtilmiş olmakla beraber, farklı serilerde %3-18 arası düzeyler de kabul edilebilir olarak yorumlanmaktadır [31, 97, 103, 104]. Bethesda sistemine göre "ÖBA/önemi belirsiz folliküler lezyon" görülme oranı %7 düzeyinin altında olması önerilmekle birlikte, işlemin yapıldığı merkeze bağlı olarak oldukça heterojen bir dağılım da gözlemlenebilmektedir [27, 105]. Bizim çalışmamızda da bu oran literatür ile uyumlu şekilde %9,82 olarak bulunmuştur.

2009-2014 yılları arasında yayınlanan 145,920 TİİAB sitolojisini içeren 51 yayının değerlendirildiği bir meta-analize göre TİİAB sitoloji sonucu ÖBA olarak bildirilen hastaların postoperatif patoloji sonuçlarında malignite görülme oranı %23-31 arasında saptamıştır. Bu sayıların, işlemin ve değerlendirmenin yapıldığı merkeze bağlı olarak değişiklik göstermesinden dolayı oldukça heterojen dağılım gösterdiğinin üzerinde

durulmuştur [106]. Literatürde yer alan diğer çalışmalarda TİİAB sitolojisi ÖBA olarak belirtilen hastaların nihai patoloji sonuçlarında malignite görülme oranlarının %6-48 arasında değişiklik gösterebildiği de belirtilmiştir [105, 107-110]. Bizim çalışmamızda ÖBA sitolojisine sahip 833 vakanın 156'sı opere olmuş ve bunların 82'sinde (%52,5) malignite saptanmıştır.

Literatürde yer alan farklı hasta serilerinde tek TİİAB veya tekrarlayan TİİAB'lere dayalı olarak ameliyat edilen hastalarda gözlenen malignite oranlarına dair oldukça çelişkili bilgiler mevcuttur [102, 108, 109, 111-113]. Shrestha ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, ilk TİİAB sitolojisi ÖBA olarak bildirilen hastaların klinik risk faktörleri ile birlikte değerlendirilerek ameliyat edilmesinin ardından, nihai patolojisinde malignite bildirilme oranını %26, tekrarlayan TİİAB sitolojisinde de ÖBA görülmesinin ardından ameliyat edilen hastalarda ise nihai patolojide malignite bildirilme oranını %15 olarak belirtmişlerdir. Malignite saptanması açısından tekrarlanan TİİAB ile bir kez yapılan TİİAB'da çıkan ÖBA sonucuna göre ameliyat kararı verilmesi arasında anlamlı fark rapor edilmemiştir. Fakat, tekrarlayan TİİAB sitolojisinin gereksiz ameliyatlardan kaçınmak için yararlı olabileceğini vurgulamışlardır [105]. Yapılan bir diğer çalışmada ilk TİİAB sitolojisi neticesinde ÖBA çıkıp ameliyat edilen hastaların nihai patoloji sonuçlarında malignite bildirilme oranı %42,1 iken, tekrarlanan TİİAB sitolojisi sonuçlarına göre yine ÖBA çıktığı için ameliyat edilen hastaların nihai patoloji sonuçlarında malignite bildirilme oranı ise %35,5 olarak saptanmıştır [114]. Nitekim bizim sonuçlarımız da bu literatürü destekler mahiyettedir. Bizim serimizde ilk TİİAB'ı ÖBA çıkıp opere edilen 79 hastadan malign çıkanların oranı %56,96 iken, en az iki ÖBA sitoloji sonucu olduğu için operasyona verilen 39 hastanın ancak %46,15'inde malignite tespit edilmiştir. Yapılan TİİAB'larından yalnız birinde ÖBA saptandığı için opere edilen 117 vaka içinde malignite saptananların oranı da %54,7'dir. Bu da sitopatolojisi ÖBA saptanan hastalarda mükerrer TİİAB'ın prediktif olmadığını göstermektedir.

Hastalarda gereksiz ameliyatların önüne geçilmesi ve maligtine tespitinde isabetliliğin arttırılabilmesi için tekrarlayan TİİAB sitolojilerinin önerildiği yayınlar vardır. TİİAB'ın kaç kez tekrarlanmasının gerektiğine dair birbiri ile çelişen nitelikte veriler mevcuttur. Tekrarlayan TİİAB yapılmasını öneren yayınlardaki ortak görüş, iki veya daha fazla TİİAB yapılması ile birlikte hastanın klinik durumu ve radyolojik bulgularının kombine olarak ele alınarak ameliyat veya takip kararının alınması

yönündedir. Yaptığımız çalışmadaki sonuçlar da bu görüş ile uyumludur [26, 107, 111-113]. Tek başına TİİAB sonucu ya da tek başına tiroid ultrasonografik özellikleri cerrahi kararı açısından yetersizdir. Bu kararı almada hastanın tüm klinik, ultrasonografik ve sitolojik verilerinin değerlendirilmesi şarttır.

Seo ve arkadaşları, tiroid nodüllerinin malignite riskinin değerlendirilmesine yönelik yapmış oldukları bir çalışmada, yaş (≥45), kadın cinsiyet, nodülün maksimum çapının 1,5 cm'den küçük olması, ikiden fazla ultrasonografik ölçütün varlığı ve iki veya daha fazla TİİAB sitolojisinde ÖBA sonucu bildirilmesi parametrelerini değerlendirmişler ve neticesinde iki veya daha fazla sayıda tekrarlayan TİİAB sitolojisinde ÖBA neticesi bildirilmesinin malignite tespit ihtimalini arttırdığını göstermişlerdir (Odds oranı: 14,84 %95 Güven Aralığı 3,04-72,53; p<0,001) [26]. Bizim çalışmamız bu sonucu desteklememektedir.

Çalışmamızda birinci TİİAB sonrası ve tekrarlayan TİİAB'larda ÖBA sonucu elde edilmesine göre malignite oranlarını sırasıyla %54 (64/117), %44 (15/34) ve %60 (3/5) olarak bulduk. Birinci, ikinci ve üçüncü biyopsi sonrası operasyona alınan hastalar arasında malignite görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Jan ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, tekrarlayan TİİAB sitolojisinin ardından ameliyat edilen hastaların %36,3'ünün nihai patolojilerinin benign olduğu bildirilmiştir [108]. 29937 hasta ile yapılan bir seride ise tek TİİAB sitolojisi ile ameliyat edilen hastalarda TİİAB sitolojisi sonucu ÖBA olarak belirtilen hastaların, %48'inin nihai patolojilerinin benign olduğu gösterilmiştir [115]. Bizim çalışmamızda ise tek TİİAB sitolojisi ile ameliyat edilen hastalarda TİİAB sitolojisi sonucu ÖBA belirtilen hastaların, %45,2'inde (53/117) nihai patolojilerinin benign olduğu, tekrarlayan TİİAB sonrasında ise ÖBA saptanıp opere edilenlerin %28,2'sinde (11/39) patolojilerinin benign olduğu tespit edilmiştir.

S. Türkyılmaz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 976 ÖBA saptadıkları bir seride 305 opere vakadan 111'inin nihai sonucunun malign oldukları bildirilmiştir. Preoperatif ultrason özeliklerinin prediktif olmadığı ama 55 yaş ve üzerinin prediktif olduğu yönündeki bulgular gösterilmiştir [146]. Bizim çalışmamızda da preoperatif ultrasonografik özelliklerin prediktif olmadığı sonucu elde edildi ama yaş ile tiroid kanseri arasında ilişki saptanmadı.

Bütün bunların haricinde, bizim serimizde de birden fazla ÖBA sitolojisine sahip vakaların operasyon verilme sıklığında bir artış olduğu belirlenmiştir.

5. SONUÇLAR

- Çalışma grubunda kadın: erkek oranı 4:1 olarak bulundu.
- Erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı yaş farkı bulunmadı.
- Çalışmamızda ÖBA görülme oranı %9,82 olarak saptandı,
- Yapılan TİİAB sitolojisinin, ÖBA açısından duyarlılığı %50, özgüllüğü %59,5 olarak bulundu.
- Önemi belirsiz atipi saptanan hastalarda, preoperatif bakılan ultrasonografilerdeki malign veya benign özelliklerin tiroid kanseri ile ilişkilerinin istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.
- Bir ÖBA sitolojisi ile operasyona verilen olgularla, birden fazla ÖBA sitolojisi olup operasyona verilen olgularda malign tiroid hastalığı saptanma oranı anlamlı farklılık göstermemektedir.
- TİİAB sitopatolojisinde ÖBA saptanan 833 hastanın 156'sı opere olmuş, bunlardan %52,5'si (n:82/156) malign, %47,5'i (n:74/156) benign olarak bildirilmiştir.

6. ÖZET

Palpabl tiroid nodülleri erişkin popülasyonda %3-7 sıklığında görülmektedir. Tiroid nodülü olan hastalarda TİİAB önemli bir tanı aracıdır. TİİAB sonuçları için birçok raporlama sistemi mevcuttur ve bunlardan en yaygın kullanılanı Bethesda raporlama sistemidir. Bu retrospektif çalışmanın amacı; tiroid nodülü nedeniyle TİİAB uygulanan hastalardaki 'önemi belirsiz atipi' tanı oranlarını tespit etmek, bu hastaların daha sonra uygulanan TİİAB sonuçlarını değerlendirmek, operasyon kararı verilen hastalardaki malignite oranlarını belirlemek ve literatürle karşılaştırmaktır.

Çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalına 2012 ile 2017 tarihleri arasında tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapılan 5958 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmada TİİAB sonucunda önemi belirsiz atipi görülme oranı %9,82 bulundu. TİİAB sonuçlarının nihai patoloji sonuçları ile birlikte değerlendirilmesi sonucunda TİİAB'ın duyarlılığı %50 özgüllüğü ise %59,5 bulundu.

Yapılan hasta serilerinde TİİAB sonucunda atipi görülme oranı %3-10 arasında belirtilmiş olup bizim çalışmamızda da bu oran literatür ile uyumlu şekilde %9,82 olarak bulunmuştur. 'Önemi belirsiz atipi' saptanıp opere olan hastaların tiroidektomi materyallerinin patolojik incelemesinde malignite görülme oranı literatürde %22-35 arasında belirtilmiş olup bizim çalışmamızda bu oran %52,5 (n:82/156) olarak bulundu. Önemi belirsiz atipi saptanan hastalarda, preoperatif bakılan ultrasonografilerdeki malign veya benign özelliklerin tiroid kanseri ile ilişkilerinin istatiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüş olup bulguların desteklenebilmesi için daha geniş vaka serileri içeren çalışmaların yapılması gerekmektedir.

7. ABSTRACT

Thyroid nodules has %3-7 frequency in general population. FNA biopsy is an important diagnostic tool for patients with thyroid nodules. There are many reporting systems for FNA biopsy and Beshesda system is the most common one. The aim of this retrospective study, detect the atipia with undetermined significance rates in the patients who performed FNA biopsy and evaluate the concomittant biopsy results of this patients and malignancy rates in the patients who were candidate and performed surgical operation.

In this study 5958 patients who was performed thyroid FNAB between 2012 and 2017 in Ankara University Hospital evaluated retrospectively.

Atipia with undetermined significance frequency has been found as %9,82. When FNAB and final patology results evaluate together and FNAB's sensitivity is found as %50 and spesivity is %59,5.

The frequency of atipia with undetermined significance in patient series on the literature is between 3-10% and in our study we found this rate as %9,82. The malignancy rates according to final patology reports are between %22-35 and we found this rate as %52,5. However, there were no statistically differences between ultrasonic properties and FNABs results for malignancy in this study, new studies with larger patients series is necessary about this topic.

8. KAYNAKÇA

1. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. 1968. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. Ann Intern Med 69:537–540 [PubMed]
2. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. 1977. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 7:481–493
3. Tan GH, Gharib H. 1997. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med 126:226–231
4. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. 2009. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. Eur J Clin Invest 39:699–706
5. Hegedus L. 2004. Clinical practice. The thyroid nodule. N Engl J Med 351:1764–1771
6. Mandel SJ. 2004A 64-year-old woman with a thyroid nodule. JAMA 292:2632–2642
7. Sherman SI. 2003. Thyroid carcinoma. Lancet 361:501–511
8. 1. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, Moore FD, Jr, Kim BW, Nose V, Marqusee E, Larsen PR, Alexander EK. 2007. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. Cancer 111:508–516
9. Clinicians are from Mars and pathologists are from Venus. *Powsner SM, Costa J, Homer RJ Arch Pathol Lab Med. 2000 Jul; 124(7):1040-6.*
10. *Redman R, Yoder BJ, Massoll NA Thyroid. 2006 Oct; 16(10):1003-8.*
11. Thyroid fine needle aspiration cytology: follicular lesions and the gray zone. *Somma J, Schlecht NF, Fink D, Khader SN, Smith RV, Cajigas A Acta Cytol. 2010 Mar-Apr; 54(2):123-31.*
12. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Cibas ES, Ali SZ Thyroid. 2009 Nov; 19(11):1159-65.*
13. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Cibas ES, Ali SZ, NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. Am J Clin Pathol. 2009 Nov; 132(5):658-65.*).

14. *Crowe A, Linder A, Hameed O, Salih C, Roberson J, Gidley J, Eltoum IA Cancer Cytopathol. 2011 Oct 25; 119(5):315-21.*)
15. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Cibas ES, Ali SZ Thyroid. 2009 Nov; 19(11):1159-65.*
16. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, Vitti P, AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. J Endocrinol Invest. 2010; 33(5 Suppl):1-50.*
17. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, Vitti P, AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. Endocr Pract. 2010 May-Jun; 16(3):468-75.*
18. Sadler GP., C.O., Van Heerden JA., Farley DR., *Thyroid and Parathyroid*, *Principles of Surgery*, S. Schwartz, Editor. 1999, Mc Graw Hill: New York: 1661-1713.
19. Delbridge L., *Total thyroidectomy: the evolution of surgical technique.* ANZ J Surg, 2003. **73**(9):761-8.
20. Swain CT., *The Heritage of the Thyroid*. 1996, Lippincott-Raven: New York.:2-5.
21. Vellar I.D., *Thomas Peel Dunhill: pioneer thyroid surgeon.* Aust N Z J Surg, 1999. **69**(5): 375-87.
22. Bender O., Yuney E., Capar H., *Total tiroidektomi deneyimlerimiz.* Endokrin
23. Skandalakis J E, Carlson GW., Colbom GL. , *Neck*, in *Surgical Anatomy The embryological and Anatomic Basis of Modern Surgery*, Skandalakis JE, Editor. 2004, Paschalidis Medical Publications. 1-116.
24. Hunt PS, Poole M., Reeve TS. , *A reppraisal of the surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands.* . BrJ Surg, 1968. : 55: 63.
25. Allan FD., *An accessory or superficial inferior thyroid artery in a full term infant.* Anat Rec 1952: 112: 539.

26. Boger M.S. ve Perrier N.D., *Advantages and disadvantages of surgical therapy and optimal extent of thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism.* Surg Clin North Am, 2004. **84**(3): 849-74.
27. Seo J.W., Jang, A.L., Suh S. H. ve ark., *Atypia of undetermined significance on thyroid fine needle aspiration - risk factors for malignancy.* Clin Otolaryngol, 2016.
28. Haugen B.R., Alexander, E. K., Bible, K. C.ve ark., *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer.* Thyroid, 2016. **26**(1): 1-133.
29. Tan G.H. ve H. Gharib, *Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging.* Ann Intern Med, 1997. **126**(3): 226-31.
30. Guth S., Theune, U., Aberle, J. ve ark., *Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination.* Eur J Clin Invest, 2009. **39**(8): 699-706.
31. Mandel S.J., *A 64-year-old woman with a thyroid nodule.* JAMA, 2004. **292**(21): 2632-42.
32. Hegedus L., *Clinical practice. The thyroid nodule.* N Engl J Med, 2004. **351**(17): 1764-71.
33. Siegel, R., Ma, J., Zou, Z.ve ark., *Cancer statistics, 2014.* CA Cancer J Clin, 2014. **64**(1): 9-29.
34. Davies L. ve H.G. Welch, *Current thyroid cancer trends in the United States.* JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2014. **140**(4): 317-22.
35. Brito J.P., Yarur, A. J., Prokop, L. J. ve ark., *Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta- analysis.* Thyroid, 2013. **23**(4): 449-55.
36. Krohn K., Fuhrer, D., Bayer, Y.ve ark., *Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter.* Endocr Rev, 2005. **26**(4): 504- 24.
37. Thomas G.A., Williams D., ve Williams E.D., *The clonal origin of thyroid nodules and adenomas.* Am J Pathol, 1989. **134**(1): 141-7.

38. Unnikrishnan A G, Kalra S, Baruah M, Nair G, Nair V, Bantwal G, Sahay RK. Endocrine Society of India management guidelines for patients with thyroid nodules: A position statement. Indian J Endocr Metab 2011;15:2-8
39. Gharib H., Papini, E., Valcavi, R. ve ark., *American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules.* Endocr Pract, 2006. **12**(1): 63-102.
40. Chen W., Parsons, M., Torigian, D. A. ve ark., *Evaluation of thyroid FDG uptake incidentally identified on FDG-PET/CT imaging.* Nucl Med Commun, 2009. **30**(3): 240-4.
41. Kim B.H., Na M.A., Kim, I. J. ve ark., *Risk stratification and prediction of cancer of focal thyroid fluorodeoxyglucose uptake during cancer evaluation.* Ann Nucl Med, 2010. **24**(10): 721-8.
42. Shetty S.K., Maher M.M., Hahn P.F. ve ark., *Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology.* AJR Am J Roentgenol, 2006. **187**(5): 1349-56.
43. Lee E.K., Chung, K. W., Min H.S. ve ark., *Preoperative serum thyroglobulin as a useful predictive marker to differentiate follicular thyroid cancer from benign nodules in indeterminate nodules.* J Korean Med Sci, 2012. **27**(9): 1014-8.
44. Suh I., Vriens M.R., Guerrero M.A. ve ark., *Serum thyroglobulin is a poor diagnostic biomarker of malignancy in follicular and Hurthle-cell neoplasms of the thyroid.* Am J Surg, 2010. **200**(1): 41-6.
45. Repplinger D., Bargren A., Zhang Y.W. ve ark., *Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer?* J Surg Res, 2008. **150**(1): 49- 52.
46. Chambon G., Alovisetti C., Idoux-Louche C. ve ark., *The use of preoperative routine measurement of basal serum thyrocalcitonin in candidates for thyroidectomy due to nodular thyroid disorders: results from 2733 consecutive patients.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(1): 75-81.
47. Costante G., Meringolo D., Durante C. ve ark., *Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(2): 450-5.

48. Niccoli, P., Wion-Barbot N., CAron P. ve ark., *Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group.* J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(2): 338-41.
49. Hahm J.R., Lee M.S., Min Y.K. ve ark., *Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases.* Thyroid, 2001. **11**(1): 73-80.
50. Elisei R., Bottici V., Luchetti F. ve ark., *Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders.* J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(1): 163-8.
51. Karga H., Giagourta I., Papaioannou, G. ve ark., *Changes in risk factors and Tumor Node Metastasis stage of sporadic medullary thyroid carcinoma over 41 years, before and after the routine measurements of serum calcitonin.* Metabolism, 2011. **60**(5): 604-8.
52. Colombo C., Verga U., Mian C. ve ark., *Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer.* J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(3): 905-13.
53. Cheung K., Roman S.A., Wang T.S. ve ark., *Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis.* J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(6): 2173-80.
54. Gagel RF, Hoff A.O., Cote GE, *Medullary thyroid carcinoma*, *Werner and Ingbar's The Thyroid.*, Braverman L., Utiger R., Editor. 2005, Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia. 967–988.
55. Danese D., Sciacchitano S., Farsetti A. ve ark., *Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules.* Thyroid, 1998. **8**(1): 15-21.
56. Carmeci C., Jeffrey R.B., McDougall I.R. ve ark., *Ultrasound-guided fine- needle aspiration biopsy of thyroid masses.* Thyroid, 1998. **8**(4): 283-9.
57. Alexander E.K., Heering J.P., Benson C.B. ve ark., *Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules.* J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(11): 4924-7.
58. Cooper DS, Doherty GM., Haugen BR, *American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforces Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancers,*

Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid, 2009(19): 1167-1214.

59. Moon W.J., Jung, S. L., Lee J.H. ve ark., *Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study.* Radiology, 2008. **247**(3): 762-70.
60. Bonavita J.A., Mayo J., Babb J., ve ark., *Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone?* AJR Am J Roentgenol, 2009. **193**(1): 207-13.
61. Rago T., Santini F., Scutari M. ve ark., *Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(8): 2917-22.
62. Noguchi S., Yamashita, H., Uchino, S. ve ark., *Papillary microcarcinoma.* World J Surg, 2008. **32**(5): 747-53.
63. Ito Y., Tomoda, C., Uruno T. ve ark., *Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid.* World J Surg, 2004. **28**(5): 498-501.
64. Wada N., Duh, Q. Y., Sugino, K. ve ark., *Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection.* Ann Surg, 2003. **237**(3): 399-407.
65. Hemminki K., Eng C. ve Chen B., *Familial risks for nonmedullary thyroid cancer.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(10): 5747-53.
66. Schneider A.B., Ron E., Lubin J. ve ark., *Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid.* J Clin Endocrinol Metab, 1993. **77**(2): 362-9.
67. Shibata Y., Yamashita S. Masyakin V.B. ve ark., *15 years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer.* Lancet, 2001. **358**(9297): 1965-6.
68. Marqusee E., Benson C.B. Frates M.C. ve ark., *Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease.* Ann Intern Med, 2000. **133**(9): 696-700.
69. Papini E., Guglielmi R., Bianchini, A. ve ark., *Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color- Doppler features.* J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(5): 1941-6.

70. Frates M.C., Benson, C.B., Doubilet, P.M. ve ark., *Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(9): 3411-7.
71. Ylagan L.R., T. Farkas, and L.P. Dehner, *Fine needle aspiration of the thyroid: a cytohistologic correlation and study of discrepant cases.* Thyroid, 2004. **14**(1): 35-41.
72. Alexander E.K., Hurwitz S., Heering J. P. ve ark., *Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules.* Ann Intern Med, 2003. **138**(4): 315-8.
73. Asanuma K., Kobayashi S., Shingu K.ve ark., *The rate of tumour growth does not distinguish between malignant and benign thyroid nodules.* Eur J Surg, 2001. **167**(2): 102-5.
74. Orlandi A., Puscar, A., Capriata, E. ve ark., *Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up.* Thyroid, 2005. **15**(3): 274-8.
75. Erdogan M.F., Kamel, N., Aras, D. ve ark., *Value of re-aspirations in benign nodular thyroid disease.* Thyroid, 1998. **8**(12): 1087-90.
76. Tan G.H., Gharib H., ve Reading C.C., *Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography.* Arch Intern Med, 1995. **155**(22): 2418-23.
77. Papini E., Petrucci L., Guglielmi, R. ve ark., *Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules.* J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(3): 780-3.
78. Brauer V.F., Eder, P., Miehle, K. ve ark., *Interobserver variation for ultrasound determination of thyroid nodule volumes.* Thyroid, 2005. **15**(10): 1169-75.
79. Oertel Y.C., Miyahara-Felipe, L., Mendoza, M. G. ve ark., *Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs.* Thyroid, 2007. **17**(11): 1061-6.
80. Brander A.E., Viikinkoski, V.P. Nickels, J. I. ve ark., *Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up.* Radiology, 2000. **215**(3): 801-6.
81. Valcavi R. ve A. Frasoldati, *Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules.* Endocr Pract, 2004. **10**(3): 269-75.

82. Bennedbaek F.N. ve L. Hegedus, *Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(12): 5773-7.
83. Verde G., Papini E., Pacella C.M. ve ark., *Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules.* Clin Endocrinol (Oxf), 1994. **41**(6): 719-24.
84. Antonelli A., Campatelli, A., Di Vito, A. ve ark., *Comparison between ethanol sclerotherapy and emptying with injection of saline in treatment of thyroid cysts.* Clin Investig, 1994. **72**(12): 971-4.
85. Castro M.R., Caraballo P.J., ve Morris J.C., *Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta- analysis.* J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(9): 4154-9.
86. Wemeau J.L., Caron, P., Schvartz, C. ve ark., *Effects of thyroid- stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group.* J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(11): 4928-34.
87. Zelmanovitz F., Genro S., ve Gross J.L., *Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses.* J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(11): 3881-5.
88. Wang H.H., *Reporting thyroid fine-needle aspiration: literature review and a proposal.* Diagn Cytopathol, 2006. **34**(1): 67-76.
89. Redman R., Yoder B.J., and Massoll N.A., *Perceptions of diagnostic terminology and cytopathologic reporting of fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules: a survey of clinicians and pathologists.* Thyroid, 2006. **16**(10): 1003-8.
90. Watkinson J.C. ve British Thyroid A., *The British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid cancer in adults.* Nucl Med Commun, 2004. **25**(9): 897-900.
91. *Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice.* Diagn Cytopathol, 1996. **15**(1): 84-9.
92. Baloch Z.W., LiVolsi, V.A., Asa, S.L.ve ark., *Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the*

National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. Diagn Cytopathol, 2008. **36**(6): 425-37.

93. Baloch Z.W., Cibas, E. S., Clark, D.P. ve ark., *The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation.* Cytojournal, 2008. **5**: 6.
94. Song J.Y., Chu Y.C., Kim L. ve ark., *Reclassifying formerly indeterminate thyroid FNAs using the Bethesda system reduces the number of inconclusive cases.* Acta Cytol, 2012. **56**(2): 122-9.
95. Richmond B.K., O'Brien B. A., Mangano W. ve ark., *The impact of implementation of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology on the surgical treatment of thyroid nodules.* Am Surg, 2012. **78**(6): 706-10.
96. Teixeira G.V., Chikota, H. Teixeira, T. ve ark., *Incidence of malignancy in thyroid nodules determined to be follicular lesions of undetermined significance on fine-needle aspiration.* World J Surg, 2012. **36**(1): 69-74.
97. Jo V.Y., Stelow, E. B., Dustin, S. M. ve ark., *Malignancy risk for fine- needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology.* Am J Clin Pathol, 2010. **134**(3): 450-6.
98. Williams M.D., ve ark., *Clinical significance of distinguishing between follicular lesion and follicular neoplasm in thyroid fine-needle aspiration biopsy.* Ann Surg Oncol, 2009. **16**(11): 3146-53.
99. Faquin W.C. ve Baloch Z.W., *Fine-needle aspiration of follicular patterned lesions of the thyroid: Diagnosis, management, and follow-up according to National Cancer Institute (NCI) recommendations.* Diagn Cytopathol, 2010. **38**(10): 731-9.
100. Hashimoto K., Suliburk, J.W., Staerkel, G. A. ve ark., *Immunocytochemical analysis for differential diagnosis of thyroid lesions using liquid-based cytology.* Nagoya J Med Sci, 2011. **73**(1-2): 15-24.
101. Castro M.R. ve Gharib H., *Thyroid nodules and cancer. When to wait and watch, when to refer.* Postgrad Med, 2000. **107**(1): 113-6, 119-20, 123-4.
102. Franco L., Simonetta L.V., B., Alberto. T, ve ark. *Usefull of 99m Tc-pertechnetate Scintigraphy and Fine-needle Aspiration Cytology in Patients with Solitary Thyroid Nodules and Thyroid Cancer.* Anticancer Res, 2004(4): 2531-4.

103. Erdoğan G., *Tiroid glandının neoplastik hastalıkları.* Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. , 1990(10): 427-42.

104. Kabalak T, *Tiroid*, in *Endokrinoloji el kitabı*, Kabalak T., Editor. 2001, Güven ve Nobel Tıp Kitabevileri,: İzmir. 356-359.

105. Wang C. ve Crapo L.M., *The epidemiology of thyroid disease and implications for screening.* Endocrinol Metab Clin North Am, 1997. **26**(1): 189-218.

106. Alfonso A., Christoudias G. Amaruddin Q. ve ark., *Tracheal or esophageal compression due to benign thyroid disease.* Am J Surg, 1981. **142**(3): 350-4.

107. Lin J.D., Chao T. C., Huang B. Y.ve ark., *Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology.* Thyroid, 2005. **15**(7): 708-17.

108. Tambouret R., Szyfelbein W.M., Pitman M.B., *Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid.* Cancer, 1999. **87**(5): 299-305.

109. Mazzaferri, E.L., *Management of a solitary thyroid nodule.* N Engl J Med, 1993. **328**(8): 553-9.

110. Kaynaroğlu V., *Tiroid ve paratiroid, Tiroid Nodüllerine Genel Yaklaşım*, *Temel Cerrahi.*, Sayek İ., Editor. 1996, Güneş Kitabevi,: Ankara. 176- 192.

111. Bonzanini M., Amadori, P., Morelli, L.ve ark., *Subclassification of the "grey zone" of thyroid cytology; a retrospective descriptive study with clinical, cytological, and histological correlation.* J Thyroid Res, 2011. **2011**: 251-680.

112. Wong L.Q., LiVolsi V.A., ve Baloch Z.W., *Diagnosis of atypia/follicular lesion of undetermined significance: An institutional experience.* Cytojournal, 2014. **11**: 23.

113. Rosario P.W., *Thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance (Bethesda Category III): importance of ultrasonography and cytological subcategory.* Thyroid, 2014. **24**(7): 1115-20.

114. Nassar A., Reynolds, J. P., Kerr, S.E. ve ark., *Survey of cytopathologists and cytotechnologists for the clinical impact of the use of atypia or follicular lesion of undetermined significance.* Cytojournal, 2015. **12**: 14.

115. Jan I.S. ve Lee Y.T., *The surgery and repeat aspiration outcome of the atypia of undetermined significance category in The Bethesta System for Thyroid Cytopatology* Asain J Surg 2018. S1015—9584(17)30663-2.

116. Straccia P., Rossi E. D., Bizzarro T.ve ark., *A meta-analytic review of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Has the rate of malignancy in indeterminate lesions been underestimated?* Cancer Cytopathol, 2015. **123**(12): 713-22.

117. Ohori N.P. ve K.E. Schoedel, *Variability in the atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance diagnosis in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: sources and recommendations.* Acta Cytol, 2011. **55**(6): 492-8.

118. VanderLaan P.A., Marqusee E., and Krane J.F., *Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: should repeated fna be the preferred initial approach?* Am J Clin Pathol, 2011. **135**(5): 770-5.

119. Ho A.S., Sarti E. E. Jain K. S.ve ark., *Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda category III (AUS/FLUS).* Thyroid, 2014. **24**(5): 832-9.

120. Mathur A., Najafian A. Schneider E.B.ve ark., *Malignancy risk and reproducibility associated with atypia of undetermined significance on thyroid cytology.* Surgery, 2014. **156**(6): 1471-6; 1476.

121. Gocun P.U., Karakus, E., Bulutay, P. ve ark., *What is the malignancy risk for atypia of undetermined significance? Three years' experience at a university hospital in Turkey.* Cancer Cytopathol, 2014. **122**(8): 604-10.

122. Nagarkatti S.S., Faquin W. C., Lubitz, C. C.ve ark., *Management of thyroid nodules with atypical cytology on fine-needle aspiration biopsy.* Ann Surg Oncol, 2013. **20**(1): 60-5.

123. Gweon H.M., Son, E. J.,Youk, J. H.ve ark., *Thyroid nodules with Bethesda system III cytology: can ultrasonography guide the next step?* Ann Surg Oncol, 2013. **20**(9): 3083-8.

124. Yeon J.S., Baek, J. H., Lim, H. K. ve ark., *Thyroid nodules with initially nondiagnostic cytologic results: the role of core-needle biopsy.* Radiology, 2013. **268**(1): 274-80.

125. Renshaw A.A., *Does a repeated benign aspirate change the risk of malignancy after an initial atypical thyroid fine-needle aspiration?* Am J Clin Pathol, 2010. **134**(5): 788-92.

126. Lee K.H., Shin, J.H., Oh Y. L. ve ark., *Atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspiration cytology: prediction of malignancy by US and*

comparison of methods for further management. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(7): 2326-31.

127. Tunbridge, W.M., Evered, D. C., Hall, R. ve ark. *The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey.* Clin Endocrinol (Oxf), 1977. **7**(6): 481-93.

128. Ezzat, S., Sarti, D. A. Cain, D. R.ve ark., *Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography.* Arch Intern Med, 1994. **154**(16): 1838-40.

129. Nayar, R. ve M. Ivanovic, *The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference.* Cancer, 2009. **117**(3):195-202.

130. Renshaw, A.A., *Accuracy of thyroid fine-needle aspiration using receiver operator characteristic curves.* Am J Clin Pathol, 2001. **116**(4): 477-82.

131. Yang, J., Schnadig, V., Logrono, R. ve ark., *Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations.* Cancer, 2007. **111**(5): 306-15.

132. Yassa, L., Cibas, E., S. Benson, C. B. ve ark., *Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation.* Cancer, 2007. **111**(6): 508-16.

133. Layfield, L.J. Abrams, J., Cochand-Priollet, B. ve ark., *Post-thyroid FNA testing and treatment options: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference.* Diagn Cytopathol, 2008. **36**(6): 442-8.

134. Layfield, L.J. Cibas, E.S., Gharib, H. ve ark., *Thyroid aspiration cytology: current status.* CA Cancer J Clin, 2009. **59**(2): 99-110.

135. Prades, J.M., Querat, C., Dumollard, J. M. ve ark., *Thyroid nodule surgery: predictive diagnostic value of fine-needle aspiration cytology and frozen section.* Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2013. **130**(4): 195-9.

136. Sadler GP., C.O., Van Heerden JA., Farley DR., *Thyroid and Parathyroid*, *Principles of Surgery*, S. Schwartz, Editor. 1999, Mc Graw Hill: New York: 1661-1713.

137. Delbridge L., *Total thyroidectomy: the evolution of surgical technique.* ANZ J Surg, 2003. **73**(9):761-8.

138. Swain CT., *The Heritage of the Thyroid*. 1996, Lippincott-Raven: New York.:2-5.

139. Vellar I.D., *Thomas Peel Dunhill: pioneer thyroid surgeon.* Aust N Z J Surg, 1999. **69**(5): 375-87.

140. Bender O., Yuney E., Capar H., *Total tiroidektomi deneyimlerimiz.* Endokrin Diyalog, 2004. **1**: 15-18.

141. Moore KL., *The Neck*, *Clinically Oriented Anatomy*, Moore KL., Editor. 1992, Williams & Wilkins: Baltimore. 783-852. .

142. şgör A., *Anatomi*, *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*, İşgör A., Editor. 2000, Avrupa Tıp: İstanbul. 515-540.

143. Skandalakis J E, Carlson GW., Colbom GL. , *Neck*, in *Surgical Anatomy The embryological and Anatomic Basis of Modern Surgery*, Skandalakis JE, Editor. 2004, Paschalidis Medical Publications. 1-116. .

144. Hunt PS, Poole M., Reeve TS. , *A reppraisal of the surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands.* . BrJ Surg, 1968. : 55: 63.

145. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid tanı, tedavi ve izlem kılavuzu, 2014.

146. S. Türkyılmaz, M.Uluşahin, B Cebeci. *Thyroid nodules classified as atypia or follicular lesions of undetermined significance deserve further*

research: Analysis of 305 surgically confirmed nodules Cytopathology 2017.28-5