

Bölüm 24

TİROİD NODÜLLERİNE BETHESDA SINIFLAMASI EŞLİĞİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Mümin DEMİR¹

GİRİŞ

Tiroit bezinin boyutunun artması guatr olarak isimlendirilmektedir. Bu artış difüz ya da nodüler tarzda olmaktadır. Nodüler guatr tek nodül (soliter) veya birden fazla nodül (multinodüler) şeklinde olabilmektedir. Nodüler guatr, özellikle kadınlarda daha sık görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre tüm dünya nüfusunun % 7'si bu hastalıktan etkilenmektedir (1).

Tiroid nodülü, tiroid bezi içinde troid parankiminden daha farklı ayırt edilen lezyonlardır. Tiroid nodülleri, normal popülasyonda tarama amaçlı yapılan ultrasonografi (USG) değerlendirmelerinde %50-%60 oranında görülebilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda, iyot eksikliği olmayan bir bölgede fizik muayene ile bakıldığında palpabl tiroid nodülü sıklığı kadınlarda yaklaşık %5, erkeklerde %1 olarak bulunmuştur (2,3). Nodüllerin çoğu asemptomatik olup genellikle ötiroid kişilerde görülmektedir. Tıp açısından asıl sorun, bu nodüllerdeki malignite riskini ekarte etmektir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tiroid malignitelerinin yıllık görülme sıklığı, 1975 yılında 100.000 kişide 4,9 iken 2009 yılında 14,3'e yükselmiştir (4).Tiroid nodüllerini değerlendirmede kullanılan birçok kılavuzlar vardır. Tüm dünyada başlıca kaynak olarak kabul edilen kılavuzlar şunlardır; "American Thyroid Association" (ATA), "American Association of Clinical Endocrinologists" (AACE), "American College of Endocrinology" (ACE) ve "Associazione Medici EndocrinologiMedical" (AME) . ATA son kılavuz güncellemesini 2015 de, AACE/ACE/AME ise son güncellemeyi 2016 yılında yapmıştır(5,6). Tiroid nodüllerini değerlendirmede bazı parametreler kullanılmaktadır. Klinik bulgular ile birlikte Ultrasonografi (USG), tiroid fonksiyon testleri(TSH,T3,T4,ANTİ-TPO, AN-Tİ-TG, TG), ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonuçlarıdır.

Klinik muayenede risk faktörleri veya palpabl tiroid nodülü tespit edildiğinde tüm hastalar tiroid USG ve tiroid fonksiyon testleriyle değerlendirilmelidir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, Demir55aze@outlook.com

Klinik değerlendirme ve tanı için hastanın yaşı, ailesel tiroid hastalığı ya da tiroid kanseri öyküsü, baş-boyun bölgesine radyasyon alma öyküsü, boyunda kitle palpe edilmesi, ses değişiklikleri, yutma güçlüğü, boğazında sıkışma hissi, nefes almada zorlanma, iyot içeren ilaç kullanım öyküsü mutlaka sorgulanması gereken bilgilerdir (7). Fizik muayene ile tiroid bezinde nodül tespit edilen veya kuşku edilen tüm hastaların servikal lenf düğümlerini de içeren USG ile değerlendirilmesi gerekmektedir. USG de tiroid bezinde nodüler yapıların varlığı, büyüklüğünü, nodül yapısının özelliği (solid/kistik ayrımı veya süngerimsi yapı gibi), beraberinde servikal zincirlerde lenfadenopati olup olmadığını değerlendirilmelidir. Ayrıca USG'de tesbit edilen nodülün şekil, boyut içerik ekojenitesi vasküler durumu mutlaka belirtilmesi gerekmektedir (8).

USG'de nodüldeki tiroid kanserinin radyolojik özellikleri olan mikrokalsifikasyonlar, düzensiz kenarlar ve enine göre daha uzun boylu şekil yapısı %90 nın üzerinde tesbit edilebilmektedir. Papiller tiroid kanserinde (PTK) mikrokalsifikasyonlar, düzensiz kenarlar (infiltratif, mikrolobule veya spiküle uzantılar gibi), nodülde çevre tiroid dokusu veya strep kaslarla kıyaslandığında hipoekojenite saptanması, transvers düzlemde nodülün boyunun eninden daha büyük olması gibi özellikler görülmektedir (9,10). Nodül içi vaskülarite artışı özellikle folliküler tiroid kanseriyle (FTK) ilişkili olarak bulunmuştur(11). FTK, PTK'ye kıyasla USG bulguları olarak bazı farklılıklar göstermektedir. Bu tümörler, hiperekoik, kalsifikasyonsuz, yuvarlak şekilli (genişliği ön-arka çapından daha büyük) nodüllerdir. Düzenli, düzgün kenar duvarlara sahip olma olasılığı daha yüksektir (9,12). Tiroid kanserlerinin % 82-91i solid nodüller şeklinde görülmektedir (13).

Bu bölümde amaç tiroid kanserlerinin çoğunun kaynaklandığı nodüllere Bethesda sınıflaması eşliğinde yaklaşımı açıklamaktır.

USG ile Servikal Lenf Nodlarının Değerlendirilmesi

PTK'de servikal lenf nodlarına metastaz sıklığı %60-70 oranında görülmektedir (13). Lenf nodu (LN) metastazları olan hastalar, sonrasında bölgesel nüks ile karşımıza çıkmaktadır (14). USG, tiroid nodülleri veya tiroid kanserli olan hastalarda LN'lerin değerlendirilmesi için en önemli birincil görüntüleme yöntemidir. Tiroid kanseri LN metastazı ile ilgili olarak, USG özelliklerine göre şüpheli, belirsiz ve olası iyi huylu olarak sınıflandırılmıştır olup Tablo 1'de gösterilmiştir(15).

Tablo 1. Tiroid karsinomu olan hastalarda servikal lenf nodu metastazı için risk sınıflandırması

USG bulgusu	Malignite Riski (%)
1) Şüpheli:	
Dört şüpheli özellikten herhangi biri	73-88
Kistik değişiklik	97-100
Ekojenik odaklar (kalsifikasyon)	86-100
Kortikal hiperekojenite (fokal/yaygın)	79-96
Anormal vaskülarite yapısı(periferik/yaygın)	77-84
2) Belirsiz:	
Hiler ekojenite ve vaskülarite kaybı	20
3) Olası iyi huylu:	
Hiler ekojenite ve Hiler damarlanma	<3

Kistik değişiklikler, ekojenik odaklar (kalsifikasyonlar gibi), kortikal hiperekojenite (fokal/yaygın) veya anormal vaskülarite (periferik/yaygın) gibi özellikler oldukça spesifik olarak yaklaşık %73-%88 oranında metastazik LN'yi düşündürmektedir (16,17,18).

İnce İğne Aspirasyon Biopsisi

Tiroid nodüllerini değerlendirmede yapılacak ilk işlem olup kolay, ucuz ve etkin bir yöntemdir. İİAB USG eşliğinde veya palpasyonda yapılabilmektedir. Ancak USG eşliğinde yapıldığında tanı değeri yüksek ve negatif sitoloji oranı düşük olmaktadır. Yüksek kuşkulu USG bulguları olan ve boyutu 1 cm'nin üzerinde ölçülen nodüllerde, orta derece kuşkulu USG bulguları olan ve en uzun boyutu 1 cm'den büyük olan nodüllerde, Düşük derece kuşkulu USG bulguları olan ve en büyük boyutu 1,5 cm'nin üzerinde nodüller için tanı amacıyla İİAB önerilmektedir(19). (Tablo 2).

Tablo 2. ATA kılavuzuna göre ultrason bulgularıyla olası malignite riski ve İİAB için tiroid nodüllerine yaklaşım

Ultrasonografi bulgusu	Ultrasonografi Özellikleri	Olası Malignite Riski (%)	İİAB İçin Sınır Aralık Değerleri
Yüksek şüpheli	Solid hipoekoik nodül veya solid hipoekoik alanlar içeren parsiyel kistik nodül ve beraberinde şunlardan bir veya birkaçının olması; Düzensiz sınırlar (mikrolobüllü veya infiltratif yapı), mikrokalsifikasyonlar, boyu enden daha uzun şekil, kenar kalsifikasyonları ile, tiroid dışına uzanım bulgusu	70-90	>1 cm İİAB önerilir
Orta derece şüpheli	Mikrokalsifikasyon olmadan düzenli sınırlı hipoekoik solid nodül, boyu enden daha uzun şekil, tiroid dışına taşma bulgusu	10-20	>1 cm İİAB önerilir
Düşük şüpheli	Mikrokalsifikasyon, düzensiz sınır, boyu enden daha uzun şekil ve tiroid dışına uzanım bulgusu olmaksızın izoekoik ve hipoekoik solid nodül veya olağandışı solid komponentli alanlar bulunan parsiyel kistik nodül	5-10	>1,5 cm İİAB önerilir
Çok düşük şüpheli	Yüksek orta veya düşük şüpheli olgularda tarif edilen sonografik özelliklerin olmadığı süngerimsi veya kısmi kistik nodüller	<3	> 2 cm'de ya İİAB ya da İİAB yapmaksızın takip önerilir
Benign	Pür kistik nodül	<1	İİAB önerilmez

Çok düşük derece kuşku USG bulguları olan (süngerimsi doku içerik gibi) nodüllerde ise, enine göre büyük boyu 2 cm'nin üzerinde saptandığında, tanısal İİAB düşünülebilir. Ancak İİAB yapmaksızın takip etmek de bir seçenek olabilir (20).

İİAB Sitopatolojisi ve Bethesda Tanı Sınıflaması

Tiroid nodüllerini değerlendirmede USG ile değerlendirmeden sonra İİAB'de sitopatolojinin raporlanmasında 'Bethesda Tanı Sınıflaması' kullanılmaktadır. Bethesda Sistemine göre altı tanısal kategori vardır (Tablo 3).

Tablo 3. Bethesda sınıflaması ve malignite risk oranları

BETHESDA	Özellik	Malignite riski %
Bethesda 1	Tanısal olamayan/yetersiz	1-4
Bethesda 2	Benign	0-3
Bethesda 3	Önemi belirsiz atipi ya da önemi belirsiz folliküler lezyon (AUS/ FLUS)	5-15
Bethesda 4	Folliküler neoplazi ya da folliküler neoplazi şüphesi	15-30
Bethesda 5	Malignite şüphesi	60-75
Bethesda 6	Malignite	97-99

Bethesda-3, (AUS/FLUS) kategorisindeki %15-30 sıklığında rastlanılmakta ve bunların %5-15'inin malignite riski taşımaktadır. Erkeklerde ve 4 cm'nin üzerindeki nodüllerde malignite riskinin arttığı belirtilmektedir. Bu yüzden bu grupta hastalara cerrahi mi yoksa klinik takip mi yapılması gerektiği konusu tartışmalıdır (21).

Sitolojisi Önemi Belirsiz Yorumlanan Tiroid Nodüllerinde Operasyon Önerileri

ATA Kılavuzuna göre, AUS/FLUS veya FN/SFN olan solit nodülü olan hastalara daha önceleri **lobektomi** önerilmekteydi. Ancak günümüzde bu yaklaşım, klinik veya USG bulguları, moleküler test sonuçları ve hasta tercihinine göre modifiye edilebilir.

Aşağıdaki hastalarda ise malignite riski yüksek olması nedeniyle total tiroidektomi tercih edilebilir.

- Sitolojik olarak malignite şüphesi olan nodüller,
- Karsinom için spesifik olduğu bilinen mutasyon pozitifliği,
- USG de yüksek ve orta şüpheli nodüller,
- >4 cm olan nodüller,
- Ailede tiroid kanseri hikayesi olanlar,
- Radyasyona maruz kalanlar.

Ayrıca lobektomi sonrası patolojisi malign olarak tanımlanan nodüllere tamamlayıcı tiroidektomi yapılması düşünülen hastalarda başlangıçta total tiroidektomi planlanabilir. Sitolojisi AUS/FLUS veya FN veya SUSP değerlendirilen ve moleküler çalışmalar sonucunda pozitif BRAFV600E, RET/PTC, PAX8/PPAR γ mutasyon olduğu tesbit edilen nodüllerde malignite riskinin %95'in üzerinde olduğu bilinmektedir. Bundan dolayı bu olgularda da sitolojik tiroid kanserine benzer yaklaşımda bulunulmalıdır. Eğer riski yüksek ek hastalığı olan hastalarda belirsiz nodül var ve karşı lobda da nodül tespit edilirse, ikinci operasyon riskine girmemek için ilk operasyonda total veya totale yakın tiroidektomi önerilebilir.

İİAB Sitoloji Sonucu Benign Olan Nodüllerin Takipleri

Bu nodüllerde USG bulgularındaki risk sınıflamaları göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir.

- A) Yüksek şüpheli ise: Bir yıl içerisinde USG tekrarı ve USG eşliğinde İİAB yapılması
- B) Düşük-orta düzeyde şüpheli olanlarda: 12-24 ayda USG tekrarı yapılmalıdır.

Nodüllerin takiplerinde boyutlarındaki iki farklı çapta >%20 fazla ya da hacmindeki artış > %50 artış görülürse yada yeni şüpheli bir nodül oluşumu saptanırsa İİAB tekrar edilmesi uygun olacaktır.

C) Çok düşük şüpheli USG bulgusu olan nodüllerde (spongioform nodüller dâhil): USG takibinin yararı ve İİAB tekrarı konusunda uzlaşısı yoktur. Ancak eğer USG tekrarı düşünülürse en azından 24 aydan sonra yapılması önerilmektedir. Böyle nodüllerde iki defa USG eşliğinde İİAB sitoloji sonucunun benign gelmesi durumunda USG ile izleme endikasyonu yoktur.

İİAB için uygun olmayan Nodüllerin Takibi İçin Öneriler

Benzer şekilde USG özelliklerine göre belirlenmelidir:

- A) Yüksek şüpheli USG bulgusu: 6-12 ay içinde USG tekrarı
- B) Düşük-orta şüpheli USG bulguları: 12-24 ay sonra USG tekrarı.
- C) >1 cm olan çok düşük düzeyde şüpheli USG özellikleri olan nodül veya pür kistik olan nodüller: malignite riski için USG takibinin yararı ve zaman aralığı konusunda uzlaşısı yoktur. USG tekrarı düşünülürse az 24 ay geçtikten sonra yapılmalıdır (22).

Sonuç

Tiroit nodüllerinin takibinde İİAB sonuçları Bethesda sınıflamasına göre değerlendirilmektedir. Bethesda-3'te hastalara cerrahlar arasında bir konsensus bulunmamaktadır. Bundan dolayı bu hastalara yaklaşımda lobektomi ya da total tiroidektomi kararı verilirken hastanın ailesel tiroid kanser anamnezi, USG bulgularındaki mikrokalsifikasyon, kenar düzensizliği veya diğer lobdaki nodüllerin yapısı ve sayısı, gibi özellikler iyi değerlendirilmeli, hastanın istek ve beklentileri de göz önüne alınarak uygun bir cerrahi yöntem belirlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Pappalardo G,Guadalaxara A,Frattaroli FM, et al. Total compared with subtotalthyroidectomy in benign nodular disease: personal series and review of published reports. Euro J Surg; 1998; 164:501-506.
2. Vander JB,Gaston EA,Dawber, TR. The significance of nontoxic thyroidnodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. AnnInternMed;1968;69 (3):537-40. doi:10.7326/0003-4819-69-3-537
3. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al.The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickhamsurvey. Clin Endocrinol;1977; 7(6):481-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.1977.tb01340.x
4. Davies L,Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. JAMA Otolaryngol HeadNeckSurg; 2014;140 (4): 317-22.doi: 10.1001/jamaoto.2014.1
5. Bryan R, Haugen Erik K, Alexander Keith C, et al.American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid; 2015; 26 (1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020

6. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules--2016 update. *Endocr Pract*; 2016; 22: 622-39.
7. Baskin HJ. Ultrasound of thyroid nodules. In: Baskin HJ, ed. *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA Biopsy*. Boston, MA: Springer U.S.; 2000; 71-86.
8. Solbiati L, Osti V, Cova L, et al. Ultrasound of thyroid, parathyroid gland. *Eur Radiol*; 2001; 11: 2411-24. doi: 10.1007/s00330-001-1163-7
9. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*; 2011; 260: 892-9. doi: 10.1148/radiol.11110206
10. Campanella P, Ianni F, Rota CA, et al. Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*; 2014; 170(5): 203-11. doi: 10.1530/EJE-13-0995
11. Brito JP, Gionfriddo MR, Al NA, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*; 2014; 99 (4): 1253-63. doi: 10.1210/jc.2013-2928
12. Jeh SK, Jung SL, Kim BS, et al. Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to three ported ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor. *Korean J Radiol*; 2007; 8: 192-7. doi: 10.3348/kjr.2007.8.3.192
13. Mulla M, Schulte KM. Central cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a systematic review of imaging-guided and prophylactic removal of the central compartment. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 2012; 76: 131-136. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04162.x.
14. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*; 2012; 22: 1144-1152. doi: 10.1089/thy.2012.0043
15. Shin JH, Baek JH, Chung J, et al. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: revised Korean Society of Thyroid Radiology consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol*; 2016; 17: 370-395. doi: 10.3348/kjr.2016.17.3.370
16. Park JS, Son KR, Na DG, et al. Performance of preoperative sonographic staging of papillary thyroid carcinoma based on the sixth edition of the AJCC/UICC TNM classification system. *AJR Am J Roentgenol*; 2009; 192: 66-72. doi: 10.2214/AJR.07.3731
17. Yoo RE, Kim JH, Bae JM, et al. Ultrasonographic indeterminate lymph nodes in preoperative thyroid cancer patients: malignancy risk and ultrasonographic findings predictive of malignancy. *Korean J Radiol*; 2020; 21: 598-604. doi: 10.3348/kjr.2019.0755
18. Sohn YM, Kwak JY, Kim EK, et al. Diagnostic approach for evaluation of lymph node metastasis from thyroid cancer using ultrasound and fine-needle aspiration biopsy. *AJR Am J Roentgenol*; 2010; 194: 38-43. doi: 10.3348/kjr.2016.17.3.370
19. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, et al (1998). Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid*, 8: 15-21. doi: 10.1089/thy.1998.8.15
20. Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid*; 1998; 8: 283-9. doi: 10.1089/thy.1998.8.283.
21. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*; 2017; 27: 1341-6. doi: 10.1089/thy.2017.0500
22. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*; 2009; 19: 1167-1214.