

BÖLÜM 5

TİROİD NODÜLLERİ

Osman MAVİŞ¹

TANIM

Tiroid nodülleri, tiroid glandında yerleşen radyolojik olarak çevre tiroid parankiminden ayrılabilen lezyonlar olarak tanımlanmıştır (1).

Nodüller, hastanın kendisi tarafından saptanabileceği gibi, bazen de doktorun fizik muayenesi esnasında saptanır. Ayrıca başka amaçlar için yapılan radyolojik tetkikler esnasında da (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografi gibi) tespit edilebilir. Çoğunlukla rastlantısal olarak tespit edilen ve asemptomatik olan bu grup “tiroid insidentaloma” olarak adlandırılmaktadır (2).

EPİDEMİYOLOJİ

Tiroid nodülü toplumda oldukça yaygındır. Geniş bir popülasyon çalışmasında (Framingham, MA), kadınların yüzde 6,4’ünde, erkeklerin yüzde 1,5’inde klinik olarak belirgin tiroid nodülleri mevcuttu (3). Palpasyonla tespit edilen bu rakamlar tiroid nodülünün gerçek sıklığını yansıtmamaktadır. Ultrasonografi kullanılarak rastgele seçilmiş deneklerle yapılan çalışmalarda, kadınların yüzde 20 ila 76’sında en az bir tiroid nodülü vardı (4,5). Almanya’da, göreceli iyot eksikliği olan bir bölgede, 96.278 olguda ultrasonografi ile yapılan bir tarama çalışmasında erkeklerin yüzde 33’ünde ve kadınların yüzde 32’sinde tiroid nodülü veya guatr mevcuttu ve 1 cm’den büyük nodüller popülasyonun yüzde 11,9’unda bulundu (6). Çeşitli otopsi araştırmalarında, hastaların yüzde 37 ila 57’sinde tiroid nodülü vardı (7,8). Diğer bir çalışmada tek bir palpe edilebilen nodülü olan hastalarda, ultrasonografi ile %20-48 ek nodüller saptandı (9).

¹ Uzm. Dr., SBÜ Gaziosmanpaşa EAH, İstanbul, İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Görevlisi, osmanmavis@yahoo.com

Tiroid nodüllerinin klinik önemleri, tüm tiroid nodüllerinin %4 ila 6,5'inin malign karakterde olmasıdır (10,11). Bu nedenle tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ana amaç malign tiroid nodüllerinin tespit edilmesidir. Kanser riski erkeklerde daha yüksektir.

ETYOLOJİ

Tiroid nodüllerinin, tiroid hormon sentez bozukluğuna veya iyot eksikliğine bağlı olarak tiroid stimulan hormon (TSH) uyarısının artması ile fokal hiperplazi alanlarının meydana gelmesi sonucunda oluştuğu ileri sürülmektedir. İyot eksikliği de nodüler guatr için bir risk faktörü olmakla birlikte tek başına etken değildir. İyot eksikliği olmayan bölgelerde de nodüler guatr görülebilmektedir (12). Hem çevresel hem de genetik etkenlerin nodüler guatr oluşumunda sinerjistik rol oynadıkları düşünülmektedir (13).

Tiroid nodülleri solid, kistik veya karışık yapıda, fonksiyonlu ya da fonksiyonsuz olabilir. Boyutları değişkenlik gösterir ve küçük insidentalomalardan semptomatik büyük kitlelere kadar değişik boyutlarda saptanabilirler (14). Tiroid nodüllerinin etiolojisinde benign nedenler olabildiği gibi çok agresif seyreden malign durumlar da bulunmaktadır. Tiroid nodülü nedenleri Tablo 1 de belirtilmiştir.

<i>Benign</i>	<i>Malign</i>
Multinodüler guatr	Papiller karsinom
Haschimoto tiroiditi	Foliküler karsinom
Kistler (Kolloid, basit veya hemorajik)	Medüller karsinom
Foliküler adenomlar	Anaplastik karsinom
Hurthle hücreli adenomlar	Primer tiroid lenfoması
Fokal tiroidit alanları	Metastatik karsinom

KLİNİK DEĞERLENDİRME

Tiroid nodüllerinin çoğunluğu asemptomatiktir ve çok azı maligndir. Dolayısıyla gereksiz ameliyatlardan ve bunlara bağlı komplikasyonlardan sakınmak için değerlendirmede önemli olan nokta bu nodüllerden, bası semptomu oluşturanların, tiroid fonksiyon bozukluğuna neden olanların ve malignite riski taşıyanların tespit edilerek tedavi edilmesidir (1,2).

Anamnezde ve fizik muayenede malignite riskini artıran faktörler dikkatle irdelenmelidir.

MALİGNİTE RİSKİNİ ARTIRAN FAKTÖRLER ŞUNLARDIR:

- Erkek cinsiyet
- 20 yaş altı ve 70 yaş üstü
- Daha önceden baş boyun bölgesi ışınlaması
- Çocukluk ya da adolesan dönemde iyonize radyasyona (nükleer kazalar) maruziyet
- Kemik iliği transplantasyonu için total vücut ışınlaması yapılması
- Nodülde hızlı büyüme, obstrüktif semptomlar ve bası bulguları
- Ailede tiroid kanser öyküsü veya tiroid kanser sendromları
- Hodgkin ve nonhodgkin lenfoma öyküsü
- 4 cm'den daha büyük nodül (malignite riski %19.3)
- Palpasyonla nodülün sert ve fikse olması
- Eşlik eden servikal lenfadenopati
- Vokal kord paralizi tespiti edilmesi (2,15,16)

Öykü ve fizik muayene, kanseri öngörmeye düşük bir doğruluğa sahiptir. İleri yaş ve erkek cinsiyet önemli risk faktörleridir. Çocukluk veya adolesan dönemde (<20 yaş) saptanan nodüllerin malignite riski üç dört kat yüksektir. Tiroide ağrı ve hassasiyetin sık nedenleri, benign nodüller içine kanama ve subakut tiroiditlerdir. Malign nodüller nadiren ağrılı olabilir (14).

Tiroid nodülü saptanan her hastada aile öyküsü mutlaka araştırılmalıdır. Ebeveynde veya bir kardeşte papiller tiroid kanser öyküsü olması hastada papiller tiroid kanser gelişme riskini sırasıyla 3 ve 6 kat artırır. Kalsitonin üreten C hücrelerinden kaynaklanan ailesel medüller tiroid kanser ve foliküler hücrelerden köken alan ailesel nonmedüller tiroid kanser nadir fakat önemli ailesel tiroid sendromlarıdır. Ailesel medüller tiroid kanser, multipl endokrin neoplazi (MEN) 2A (feokromasitoma, medüller tiroid kanser ve primer hiperparatiroidizm) ve 2B'nin (feokromasitoma, medüller tiroid kanser, marfanoid görünüm, mukozal ve sindirim sisteminde nörofibromatozis) bir parçası olarak görülebilir. Foliküler hücrelerden köken alan ailesel tiroid kanserleri izole olarak görülebildiği gibi Carney kompleksi (otozomal dominant; kardiak ve kutanöz miksomalar, cilt pigmentasyonu, endokrin ve diğer orjinli maligniteler), Cowden hastalığı (otozomal dominant geçişli; cilt, oral mukoza, gastrointestinal

sistem, santral sinir sistemi ve genitoüriner sistemde hamartomöz neoplazmlar, meme ve tiroid kanserleri), familial polipozis ve Werney sendromu (erken yaşlanmayla karakterizedir) gibi bazı sendromlarla birlikte de görülebilir (2).

TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Tiroid nodülü olan tüm hastalarda tiroid fonksiyonu değerlendirilmelidir. Serum TSH, bir tiroid nodülünde maligniteyi öngörmede bağımsız bir risk faktörüdür. TSH düzeyi arttıkça malignite prevalansı da artar. 1500 hastayı kapsayan bir çalışmada, serum TSH konsantrasyonları <0.4 mU/L, 0.4-0,9 mU/L, 1-1.7 mU/L, 1.8-5.5 mU/L ve >5.5 mU/L olan hastalarda malignite prevalansı sırasıyla yüzde 2.8, 3.7, 8.3, 12.3 ve 29.7 bulunmuştur (17). Ayrıca kanser teşhisi konduğunda daha yüksek bir TSH daha ileri bir kanser evresi ile ilişkilidir (18,19).

TSH düşük olan vakalarda hiperfonksiyone nodül varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer, TSH düşük ve özellikle nodül 1,5 cm üzerinde ise nodülün fonksiyonunu belirlemek için İyot-123 veya Teknesyum 99-m perteknetat ile radyonüklid tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. Nodülün sıcak olması durumunda, bu nodüllerde malignite riski ihmal edilebilecek kadar düşüktür ve TİİAB yapılması gerekmez (1,2).

TSH düzeyi normal veya yüksek bulunursa ve USG'de şüpheli bulgular varsa İİAB yapılması önerilmektedir (1,20)

Tiroid otoantikörleri ve tiroglobulin tiroid nodülü değerlendirilmesinde kullanılmamaktadır. Yine tiroglobulin tümör belirteci olarak kullanılmamalıdır (21). 250 nodülden sadece 1'i medüller tiroid karsinomunu temsil ettiğinden, serum kalsitonin testi yüksek riskli hastalar için ayrılmalıdır. Kalsitonin ölçümü hastanın aile öyküsünde medüller tiroid kanseri, hiperparatiroidizm, feokromasitoma, multipl endokrin neoplazi tip 2A veya B varsa yapılmalıdır. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) sonucu medüller tiroid kanseri ile uyumlu olduğunda da kalsitonin ölçülmelidir (22). Tiroid nodülü olan tüm bireylerde rutin kalsitonin ölçümü halen tartışma konusudur.

TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ

Fizik muayenede tiroid nodülü veya nodüler guatr şüphesi olan veya diğer görüntüleme çalışmalarında (BT, MRI veya 18FDG-PET taraması) tesadüfen nodül saptanan tüm hastalarda tiroid ultrasonu yapılmalıdır. Bilinen veya şüphelenilen tiroid nodülü olmayan hastalarda palpe edilemeyen tiroid kanserle-

rini saptamak için bir tarama aracı olarak tiroid ultrasonunun rutin kullanımı önerilmemektedir (23,24).

Bir tiroid nodülünü ultrasonda değerlendirirken, nodülün bez içerisinde lokalizasyonu, boyutu (üç boyutlu), nodülün şekli, görüntü özellikleri (ekojenite), kenar düzeni, ön-arka/mediolateral oranı (yükseklik/genişlik), eko yapısı (solid, kistik, kompleks), kalsifikasyonlar, halo varlığı, kan akımı, ekstratiroidal yayılım varlığı, servikal lenf nodularının varlığı tek tek değerlendirilmelidir (14).

Tiroid nodülünde ultrasonografi ile tespit edilen bazı özelliklerin malignite olasılığını artırdığı bildirilmiştir (1,2,5,25). Tiroid nodüllerinin ultrasonografik karakterlerine göre malignite belirteçleri Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Karakterlerine Göre Malignite Belirteçleri	
Malign Özellikler	Benign Özellikler
Hipoekojenite	Hiperekojenite
Mikrokalsifikasyon veya kesintili kenar kalsifikasyonu	Kenar bütünlüğü korunmuş kesintisiz yumurta kabuğu kalsifikasyon
Düzensiz sınırlar	Süngerimsi (spongioform) nodül
Halo yokluğu veya inkomplet halo	Halo varlığı ya da pürüzsüz kenar
İntranodüler kanlanma artışı (Tip 3)	Vaskülarite yokluğu (Tip 1) veya periferik (Tip 2) vaskülarite
Yükseklik>genişlik (transvers kesitte)	Pür kistik nodül
Anterior boyun kaslarının invazyonu	Nodül boyutlarında zamanla azalma olması
Patolojik servikal LAP varlığı	Multipl koalesan nodüller (kaynaşmış nodüller)
	Reaktif özellikli servikal LAP

Tüm nodüllerin %2'sinden azını oluşturan saf tiroid kistlerinin malign olma olasılığı son derece düşüktür. Ayrıca süngerimsi görünüm (nodül hacminin yarısından fazlasının mikrokistik içerikle dolu olması) benign tiroid nodülüne işaret eder (1,2). Şüpheli ultrasonografi bulguları varlığında 1 cm'den küçük nodül ile daha büyük nodülün malignite olasılığı benzerdir. Tiroid kapsülü,

rekürren larengeal sinir ve tiroid çevresi kasların tutulumuna yol açan kapsül dışı yayılımın tespit edilmesi malignite açısından güçlü göstergelerdir (2).

Papiller tiroid kanseri ultrasonda genellikle solid veya büyük bölümü solid ve hipoekoik olup, sıklıkla infiltratif, düzensiz sınırlı, artmış nodül içi kanlanma ve mikrokalsifikasyonlara sahiptir. Foliküler tiroid kanseri ise tam tersine genellikle izoekoik ve nadiren hiperekoik olup, kalın ve düzensiz bir halo içerirken, mikrokalsifikasyon içermez (1). Ayrıca ultrason multinodüler guatrda biyopsi için uygun nodülün seçiminde ve nodül içerisinde nereden İİAB yapılacağını gösterme konusunda da faydalıdır.

Tiroid nodüllerini iyi yönetebilmek amacıyla risk sınıflama sistemleri oluşturulmuştur. Rehberler içerisinde en popüler olanları American Thyroid Association (ATA) ve American College of Radiology (ACR) tarafından yayınlanan TI-RADS sınıflamasıdır. ATA sınıflaması ve ACR TI-RADS sınıflamaları Tablo 3'de özetlenmiştir (26).

Sonografik özelliklerine göre nodül risk sınıflandırması sistemlerinin kullanılması özendirilmelidir. TİİAB işlemi, uygulanacak nodül boyutundan ziyade, ağırlıklı olarak risk sınıflandırması sistemlerine uygun olarak risk derecesine göre seçilmelidir. Tiroid malignitesi veya yüksek şüphe nedeni ile opere edilmesi planlanan hastalarda boyun lenf bezi bölgeleri ultrason ile tekrar değerlendirilmeli ve operasyonel strateji cerrahla birlikte belirlenmelidir. Opere edilmiş olgularda, tiroid yatağının ve boyun lenf bezi bölgelerinin ultrason ile değerlendirilmesi rezidü ve nükslerin belirlenmesi açısından tiroglobulin ile birlikte en değerli testtir (14).

İİA için sonografik kriterleri karşılamayan nodüller periyodik olarak ultrasonografi ile izlenmelidir. Değerlendirme sıklığı, nodüllerin sonografik özelliklerine bağlıdır. Periyodik ultrasonografi:

- Yüksek riskli 1 cm'den küçük nodüller için 6 ila 12 ay
- Düşük ve orta riskli nodüller için 12 ila 24 ay
- Çok düşük riskli nodüller için 2 ila 3 yıl

şeklinde planlanabilir. Sonraki ultrasonlar, stabiliteye bağlı olarak zamanla artan aralıklarla yapılabilir (27). Klasik yayınlarda nodül boyutunda anlamlı artış şeklinde tanımlanan, 2 mm'nin altında olmamak kaydı ile en az 2 boyutta %20'nin veya hacim olarak %50'nin üstünde artış varlığı biyopsi endikasyonu

olarak belirtilmekle birlikte boyut artışı ile malignite arasında doğrudan bir ilişki bulunmadığı, yeni gelişen malignite bulgularının varlığının daha önemli olduğu görüşü son yıllarda önem kazanmaktadır (28).

TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYON BİOPSİSİ (TİİAB)

Bir tiroid nodülü saptandığında, bu nodülün benign ya da malign ayrımının yapılması hayati önem taşır. Bu durumu ortaya koyabilecek en uygun ucuz ve güvenilir yöntem TİİAB'dir. TİİAB, tiroid nodüllerinin benign-malign ayrımında altın standart testtir.

İİA, lokal anestezi ile veya lokal anestezi olmadan 23 ila 27 gauge (genelde 25 gauge) iğneler kullanılarak sitolojik inceleme için doku örneklerinin alındığı basit ve güvenli bir prosedürdür. Tecrübeyle, solid nodüllerin aspirasyonlarının yüzde 90 ila 97'sinde yeterli örnekler elde edilebilir.

Tablo 3. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmelerinde kullanılan Thyroid Association (ATA) sınıflaması ve American College of Radiology (ACR) tarafından yayınlanmış olan TIRADS sınıflaması

Sınıflamanın Adı	Risk Grubu	Nodül özelliği veya risk skoru	Öneri
ATA Sınıflaması	Yüksek risk (malignite %70-90)	Hipoekoik solid nodül+şüpheli özelliklerden*biri veya daha fazlası	1 cm'nin üstünde ise İİAB 1 cm altı lenf nodu(-) uzak metastaz (-) ise takip
	Orta risk (malignite %10-20)	Hipoekoik solid nodül	1 cm'nin üstünde ise İİAB
	Düşük risk (malignite %5-10)	İzoekoik veya hiperekoik solid nodül veya kistik nodülde izo/hiperekoik solid komponenti varlığı	1,5 cm'nin üstünde ise İİAB

Tablo 3. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmelerinde kullanılan Thyroid Association (ATA) sınıflaması ve American College of Radiology (ACR) tarafından yayınlanmış olan TIRADS sınıflaması DEVAMI

Sınıflamanın Adı	Risk Grubu	Nodül özelliği veya risk skoru	Öneri
	Çok düşük risk (malignite %3'ün altı)	Spongiform nodül veya diğer sınıflara girmeyen kistik nodül	2 cm'nin üstünde ise İİAB
	Benign (malignite %1'in altında)	Saf kistik nodül	Semptomatik ise aspirasyon
ACR TIRADS	TR5 Yüksek şüpheli (malignite > %20)	7 puan veya üstü	1 cm'nin üstünde ise biyopsi
	TR4 Orta şüpheli (malignite %5-20)	4-6 puan	1,5 cm'nin üstünde ise İİAB
	TR3 Hafif şüpheli (malignite %5)	3 puan	2,5 cm'nin üstünde ise İİAB
	TR2 Şüpheli değil (malignite %2)	2 puan	İİAB gerekmez
	TR1 Benign (malignite %2)	0 puan	İİAB gerekmez

*ATA sınıflamasında bildiren şüpheli özellikler nodülde mikrokalsifikasyon varlığı, nodül ön-arka çapının mediolateral çapından büyük olması, nodül konturunda düzensizlik varlığı, nodülü çevreleyen ve yumuşak doku komponentinin eşlik ettiği parçalı yumurta kabuğu tarzında kaba kalsifikasyon varlığı ve nodülün tiroid dışına uzanım göstermesidir. ACR TIRADS sınıflamasında skorlamada nodül iç yapısına [mikst (solid+kistik) iç yapıya sahipse 1 puan, solid ise 2 puan], ekojenitesine (hiper veya izoekoik ise 1 puan, hipoekoik ise 2 puan, belirgin hipoekoik ise 3 puan), şekline (ön-arka çapı mediolateral çapından büyükse 3 puan), sınır özelliklerine (lobüle veya düzensiz konturlara sahipse 2 puan, tiroid dışına uzanımı varsa 3 puan) göre puan almaktadır. Nodülün ekojen odak içeriğine göre makrokalsifikasyonu varsa 1 puan, periferik kalsifikasyonu varsa 2 puan ve mikrokalsifikasyonu varsa 3 puan (birden fazla ekojen odak tipi içeriyorsa hepsi birden) skora eklenmelidir. Spongiform nodül 0 puan almaktadır. İİAB: ince iğne aspirasyon biyopsisi

Yalancı negatiflik ve nondiagnostik sitoloji oranının daha düşük olması nedeniyle İİAB'nin palpasyonla yapılması yerine ultrason rehberliğinde yapılması önerilmektedir. Özellikle palpe edilemeyen nodüller ve ağırlıklı olarak kistik veya posterior yerleşimli nodüller gibi tek başına palpasyon yöntemleri

kullanılarak aspire edilmesi teknik olarak zor olan nodüller için ultrason eşliğinde İİA biopsisi daha doğru bir yaklaşımdır (1,2). 4 cm'den büyük nodülü olan hastalarda, nodül içindeki çeşitli alanlara yönlendirilen ultrason kılavuzluğunda İİA, yanlış negatif biyopsi riskini azaltabilir.

Çoklu nodülü olan bir hastada her bir nodüldeki kanser riski, sadece tek bir nodülü olan hastadaki nodüldeki kanser riskinden daha düşük olmasına rağmen, çoklu nodülü olan hastalar tek nodülü olanlarla aynı malignite riskine sahiptir (29,30). Bu nedenle, İİA biyopsisi ihtiyacını belirlemek için her bir nodülün sonografik özellikleri bağımsız olarak değerlendirilmelidir. Birden fazla birleşen nodül varsa ve hiçbirinin şüpheli sonografik özellikleri yoksa, en büyük nodülün İİA biyopsisi mantıklıdır (23).

İnce iğne aspirasyon biyopsisinin ortalama duyarlılığı %83, özgüllüğü %92, pozitif tahmin değeri %75, yanlış negatiflik oranı %5 ve yanlış pozitiflik oranı %5 olarak bildirilmiştir (31).

Tiroid nodülünün sitolojisi, Bethesda Sistemi'nde belirtilen tanı gruplarına göre raporlanmalıdır. Bethesda Sistemi geniş serilerde uygulanmış ve uyumlu sonuçlar elde edildiği tespit edilmiştir. Uygulayıcıların ortak bir dil kullanması, takip ve tedavi önerilerinin standardize edilmesi açısından önemlidir. Nodülün sitolojik tanı kategorisine göre takip ve tedavi stratejisi Tablo 4'de gösterilmiştir (14,32).

Tablo 4. Sitolojik Tanı, Malignite İhtimali ve Tedavi Seçenekleri (Bethesda Sistemi)

<i>Kategori</i>	<i>Malignite riski (%)</i>	<i>Tedavi önerisi</i>
Yetersiz materyal	5-10	TİİAB tekrarı/USG eşliğinde
Benign	0-3	İzlem
Önemi belirsiz atipi/ foliküler lezyon	10-30	Sonografik riske göre hemen veya 3 ay sonra TİİAB tekrarı/ USG EŞLİĞİNDE
Foliküler, Hürthle hücreli neoplazi veya şüphesi	25-40	Lobektomi
Malignite açısından şüpheli	50-75	Lobektomi veya Tiroidektomi
Malign	97-99	Lobektomi veya Tiroidektomi

İİAB sonrası patoloji sonucu benign olan tiroid nodüllerinin periyodik ultrasonografik izlemesi, başlangıçta 12 ila 24 ayda, daha sonra zamanla artan aralıklarla (örneğin, 2 ila 5 yıl) yapılır. Ancak büyük veya endişe verici ultrason özelliklerine sahip nodüller daha kısa aralıklarla ve klasik benign ultrasonografik özelliklere sahip daha küçük nodüller ise daha uzun aralıklarla takip edilir. İyi huylu bir biyopsi sonucuna rağmen nodülde son derece şüpheli ultrason özellikleri varsa İİA 12 ay içinde tekrarlanır. İzlemenin amacı, potansiyel olarak yanlış iyi huylu diye değerlendirilen bir nodülü belirlemektir. Bununla birlikte, iyi huylu bir yorumun yanlış negatif oranı düşüktür (%0-10) (32,33-35).

Seri ultrasonografide nodül boyutundaki küçük değişiklikler, tekrar aspirasyon gerektirmez. Ancak, aşağıdakilerden herhangi biri olduğunda yeniden değerlendirme gereklidir (23,32):

- Nodülde önemli büyüme (iki veya daha fazla boyutta en az 2 mm'lik minimum artışla birlikte hacimde yüzde 50'den fazla değişiklik veya nodül çapında yüzde 20'den fazla artış)
- Şüpheli ultrason bulgularının görünümü
- Nodüle bağlı olduğu düşünülen yeni semptomlar

Bir nodüle yeniden İİA yapılır ve ikinci sitoloji de benign ise, bu nodülün olası malignite riski açısından ultrason değerlendirmesi artık gerekli değildir (23,36).

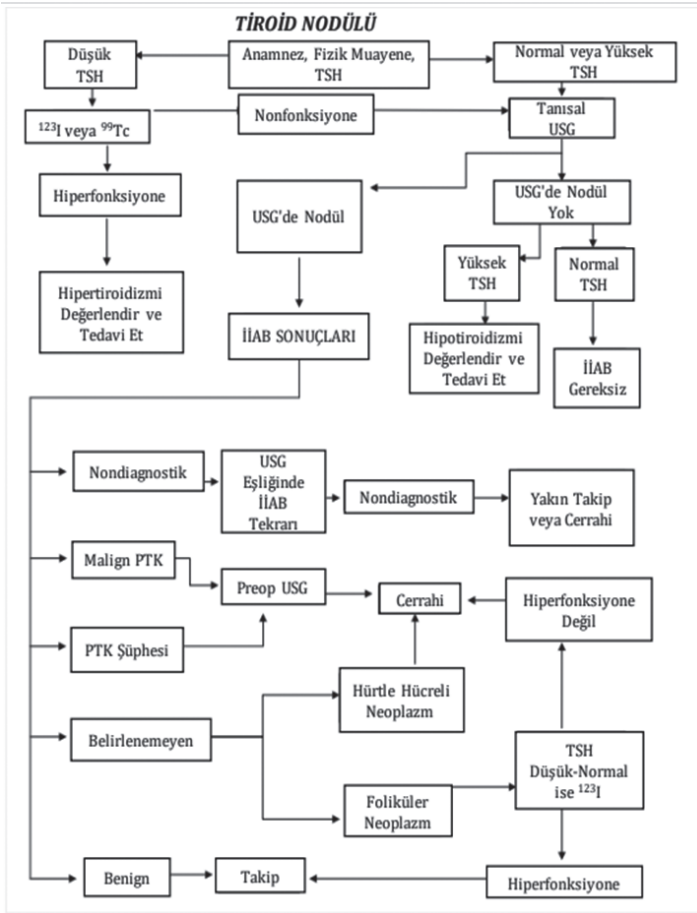
Tanısal olmayan bir biyopsi sitolojik olarak yetersizdir. Foliküler doku yetersiz alınmışsa veya hiç alınmamışsa malign hücrelerin yokluğunun negatif biyopsi olarak yorumlanmaması çok önemlidir. Tanısal olmayan İİA biyopsisi olan hastalar için, ilk İİA için kullanılmamışsa ultrason rehberliğinde İİA'yı yaklaşık dört ila altı hafta içinde tekrarlamak gerekir. Palpasyon İİA'sından sonra tanısal olmayan sitoloji numunesi olan hastalarda yapılan bir çalışmada, İİA'nın ultrason rehberliğinde tekrarlanması hem solid hem de kistik nodüller için tanısal verimi önemli ölçüde iyileştirmiştir (37).

Tiroid nodülüne yaklaşım algoritması Şekil 1'de özetlenmiştir.

TIROİD SİNTİGRAFİSİ

Rutin değerlendirmede yeri yoktur. TSH düşük veya düşük normal bulunduğu vakalarda hipertiroidi ayırıcı tanısında kullanılabilir. Tiroid sintigrafisinde Teknesyum 99m, Iyot 123 ya da Iyot 131 kullanılır (14).

Çoğu tiroid karsinomu iyodu yakalamakta ve organifikasyonunda yetersiz olduğundan sintigrafi görüntülerinde hipoaktif olarak görülür. Ancak, çoğu iyi huylu nodül de iyodu konsantre edemez. Bu yüzden soğuk nodül olarak görülürler. Sintigrafinin maligniteyi makul bir güvenlikle ekarte edebildiği tek durum toksik adenomlardır. Toksik adenomlarda nodülde anlamlı derecede artmış tutulum ve kalan dokuda belirgin supresyon izlenir. Bu lezyonlar tiroid nodüllerinin %3'ünden daha azını oluşturur ve hemen daima benigndirler. Günümüzde tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde sintigrafinin endikasyonu serum TSH düzeyi normalin altında olan hastalardır. Ayrıca multinodüler guatrda İİAB'den önce hipoaktif nodüllerin tespit edilmesinde de kullanılabilir (15,20,31).



Şekil 1. Tiroid nodülüne yaklaşım

Sintigrafik olarak sıcak (hiperaktif) nodüller, çevre dokuya göre daha yoğun aktivite tutulumu gösteren nodüllerdir. Tüm nodüllerin %5'ini oluşturur. Sıcak nodüller toksik adenom ve toksik multinodüler guatr olarak görülür. Ayrıca hipertiroidiye neden olabilirler. Malignite oranları %1'in altındadır (15,20,31). Ilık (normoaktif) nodüller, çevre doku ile aynı oranda aktivite tutulumu gösteren nodüllerdir ve tiroid nodüllerinin %10'unu oluşturmaktadır. Ilık nodüller malignite riski açısından soğuk nodül gibi kabul edilir (20). Soğuk (hipoaktif) nodüller, aktivite tutulumu göstermeyen nodüllerdir ve tüm tiroid nodüllerinin %80-85'ini oluşturur. Soğuk nodüllerin yaklaşık olarak %10'u maligndir. Tiroid adenomları, kistik ve nekrotik nodüller, kolloid ve dejeneratif nodüller, inflamatuvar değişiklikler ve tiroid kanserleri soğuk nodül niteliğindedir (15,20).

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ, MANYETİK REZONANS, POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ-BT

Bu yöntemler tiroid nodülü değerlendirmesinde genellikle kullanılmaz. Ancak; hava yolu basısı, çevreye invazyon derecesinin değerlendirilmesi ya da retrosternal uzanım gösteren tiroid dokularının tanısında veya metastatik tiroid kanser takibinde yardımcı olurlar (15,20,31).

Bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme tespit edilen tiroid insidentalomalar başlangıçta ultrason ile değerlendirilmeli ve tespit edilen bulgulara göre daha ileri tetkike karar verilmelidir. Fakat, 18-FDG PET ile saptanan tiroid nodülleri yüksek malignite olasılığına sahip olduğu için USG ile değerlendirilmeli ve İİAB yapılmalıdır (2,31).

Gebe bir hastada nodülün değerlendirilmesi sintigrafinin kontrendike olması dışında diğer hastalarla benzerdir. Gebelikte İİAB yapıp sonucu diferan-siyeye tiroid kanseri gelen hastaların tedavisinin doğumdan sonraya ertelenmesinin hasta sonuçlarını etkilemeyeceği bildirilmiştir (1,31).

Çocuklardaki tek veya multipl nodüllerin teşhis ve tedavisi yetişkinlerle aynı şekildedir. Ancak çocuklarda görülen sıcak nodüller yetişkinlere göre daha fazla malignite riski taşımaktadır (1,31).

TİROİD NODÜLLERİNİN TEDAVİSİ

Levotiroksin Supresyon Tedavisi

Levotiroksin ile TSH baskılayıcı tedavi, bazı hastalarda, özellikle dünyanın sınırda veya düşük iyot alımı olan bölgelerinden gelen hastalarda nodül hacmini

azaltmada ve yeni nodül gelişimini önlemede etkilidir. İyot açısından yeterli bölgelerde, soliter nodülü olan hastaların sadece yüzde 17 ila 25’inde T4 tedavisinin bir sonucu olarak nodül boyutunda bir azalma (yüzde 50’den fazla) olacaktır (38,39-41). Ayrıca bazı hastalarda soliter nodüller kendiliğinden geriler.

T4 tedavisinden sonra tiroid nodüllerinin küçük bir yüzdesi gerilediğinden ve tiroid hormonu baskılayıcı tedavinin potansiyel olumsuz riskleri (atriyal aritmiler ve kemik yoğunluğunda azalma) gözönüne alındığında, iyot kullanımının yeterli olduğu bölgelerde soliter tiroid nodülleri için tiroid hormonu baskılayıcı tedavinin rutin kullanımı önerilmez (1). Bununla birlikte iyot eksikliği olan bölgelerde düşük normal veya minimal subnormal TSH konsantrasyonlarını hedefleyen bir T4 tedavisi denemesi daha ileri çalışmalara kadar makul bir yaklaşım olarak görünmektedir (9,26).

Girişimsel tedaviler

Aspirasyon: Sitolojik olarak iyi huylu kistler, kompresif semptomlara sebep olursa aspirasyon yapılabilir. Ağırlıklı olarak kistik nodüllerin yüzde 25 ila 50’si aspirasyondan sonra kaybolur, ancak sıvı çoğunlukla tekrarlayan kanama veya yavaş sıvı birikimi nedeniyle yeniden birikir (42,43). Bazı hastalar tarafından tekrarlayan aspirasyon cerrahiye tercih edilir ve bazı kistler birkaç aspirasyondan sonra tekrarlamaz. Fizik muayenede gergin ve sert olan kistlerin aspirasyondan sonra tekrar dolması daha olasıdır.

Perkütan etanol enjeksiyonu: Etanol uygulandığı nodüllerde koagülasyon nekrozu ile küçülmeye neden olmaktadır. Özellikle tekrarlayan kistik nodüllerde son derece başarılıdır. Etanol ablasyonu genellikle ultrason rehberliğinde mümkün olduğu kadar çok kist sıvısının çıkarılmasını ve ardından aspire edilen hacmin yüzde 50’sine eşit bir miktarda yüzde 99 etanolün tiroid kist boşluğuna verilmesini içerir. Bazı serilerde etanol beş dakika sonra çıkarılır ve diğer bazı serilerde sıvının kist boşluğunda kalmasına izin verilir. Randomize çalışmalarda, etanol ablasyonu iyi huylu kistik tiroid nodüllerinin boyutunu etkili bir şekilde azaltır. İşlem sırasında ve hemen sonrasında ağrı, etanol ablasyonunun en önemli yan etkisidir (44-46).

Prospektif bir çalışmada, etanol enjeksiyonlarına yanıt veren 92 hastadan sadece 6’sı dokuz yıllık takipten sonra nüks etti (44), ancak diğer iki çalışmada nüks oranı yüzde 24 ila 28 gibi yüksekti (47,48). 20 mL’nin üzerindeki boyut ve vaskülarite, rekürrensins öngördürücüleriydi (48).

Lazer ablasyon, radyofrekans ablasyon, yüksek yoğunluklu fokus ultrason: Bu tekniklerde prensip ultrason kılavuzluğunda enerjinin nodül içerisinde ısıya dönüşmesi ile ağrı lifleri içermeyen nodüllerde kapsülle sınırlanmak üzere bir nekroz oluşturmaktadır. Cerrahiye uygun olmayan veya cerrahiye kabul etmeyen hastalarda tiroid fonksiyonlarında değişikliğe neden olmadan kozmetik ve bası semptomlarını rahatlatmak için seçilmiş vakalarda ve deneyimli ellerde kitle küçültmek amacıyla kullanılabilir (14).

Radyoaktif iyot tedavisi: Tek sıcak nodülü olan hastalarda seçilebilecek tedavi yöntemidir. Özellikle, TSH baskılı ise sıcak nodül radyoaktif maddeyi selektif olarak tutacağı için hastanın postablatif dönemde hipotiroid olma riski oldukça düşüktür. Multinodüler vakalarda da hasta özellikle toksik ise RAI ile başarıyla tedavi edilebilmekte ve anlamlı volüm küçülmeleri ile bası bulguları da kısmen giderilebilmektedir (14).

Cerrahi

Tiroid nodüllerinin takip ve tedavisinde en önemli önceliklerden biri hastayı lüzumsuz cerrahiden korumaktır. Risk/yarar ilişkisi iyi değerlendirilmeli, uygun hastalarda cerrahi endikasyon konulmalıdır. TİİAB sonucu ile malign veya malignite şüphesi olan nodüllerde, özellikle genç, orta yaş hastalarda, boyuna radyoterapi hikâyesi olan multinodüler guatrda, bası yapan veya büyüme hızı ile daha ileri yaşlarda bası yapabileceği tahmin edilen Evre II-III multinodüler guatrda, güvenle takip edilemeyeceği düşünülen, çok sayıda nodülü olan, ret protoonkogen mutasyon taşıyıcılarında, nodüller hasta için ciddi psikik kaygı yaratıyor ve hasta ikna edilemiyorsa tiroid cerrahisi yapılabilir. Tiroid cerrahisinin deneyimli merkezlerde, deneyimli endokrin spesifik çalışan cerrahlar (yılda >100 tiroidektomi) tarafından yapılması en uygun olanıdır. Tiroid kanserinde tedavi başarısı ilk yapılan cerrahinin yeterliliği ile yakından ilişkilidir (14).

SONUÇ

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesine tiroid ultrasonografisi ve TSH ölçümü ile başlanmalıdır. Boyuna radyoterapi hikâyesi, nükleer kazalar vb nedenlerle iyonize radyasyona maruziyet, ailesinde birden fazla tiroid kanseri öyküsü olan ve boyunda lenfadenomegali saptanan her birey mutlaka ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. Tiroid ultrasonografi raporu nodülün boyutunu, şeklini, içeriğini, sınırlarını, ekojenite ve kanlanma özelliklerini içermelidir.

Multinodüler guatr varlığında en büyük nodüllerin yanı sıra malignite şüphesi olan nodüllerin de detaylı özellikleri verilmelidir. Sonografik özelliklerine göre nodül risk sınıflandırması için ATA ve ACR TIRADS sınıflama sistemleri kullanılmalıdır. Ultrasonografik olarak riskli tiroid nodüllerinden mutlaka Tİ-İAB yapılması önerilir. Tiroid sintigrafisinin rutin nodül değerlendirmesinde yeri yoktur. TSH'nin düşük veya düşük normal bulunduğu vakalarda tiroitoksik ayırıcı tanısında kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ & et al. (2009). American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 19, 1167-1214.
2. Popoveniuc G & Jonklaas J. (2012). Thyroid nodules. *Med Clin North Am*, 96, 329-349.
3. 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.
4. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR & Braunstein GD. (1994). Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med*, 154, 1838.
5. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J & Kivisaari L. (1991). Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology*, 181, 683.
6. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H & et al. (2004). Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid*, 14, 926.
7. Rice, CO. (1932). Incidence of nodules in the thyroid. *Arch Surg*, 24: 505.
8. MORTENSEN JD, WOOLNER LB & BENNETT WA. (1955). Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab*, 15, 1270.
9. Tan GH & Gharib H. (1997). Thyroid incidentalomas: management approaches to non-palpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*, 126, 226.
10. Werk EE Jr, Vernon BM, Gonzalez JJ & et al. (1984). Cancer in thyroid nodules. A community hospital survey. *Arch Intern Med*, 144, 474.
11. Lin JD, Chao TC, Huang BY & et al. (2005). Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid*, 15, 708.
12. Krohn K, Führer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S & et al. (2005). Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev.*, 26, 504-524.
13. Van Sande J, Parma J, Tonacchera M, Swillens S, Dumont J & Vassart G. (1995). Somatic and germline mutations of the TSH receptor gene in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.*, 80, 2577-2585.
14. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, (2020).
15. Bomeli SR, LeBeau SO & Ferris RL. (2010). Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am*, 43, 229-238.
16. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB & et al. (1997). Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*, 336, 897-904.

17. Boelaert K, Horacek J, Holder RL & et al. (2006). Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 4295.
18. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE & et al. (2008) Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 809.
19. McLeod DS, Cooper DS, Ladenson PW & et al. (2014). Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. *Thyroid*, 24, 35.
20. Özarmağan S, Erbil Y & Ünalp H, editörler. (2010). *Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi Atlası*. İstanbul, Ekspres Basımevi.
21. Date J, Feldt-Rasmussen U, Blichert-Toft M, Hegedus L & Graversen HP. (1996). Long term observation of serum thyroglobulin after resection of nontoxic goiter and relation to ultrasonographically demonstrated relapse. *World J Surg.*, 20, 351-356
22. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L & et al. (2004). 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.*, 89, 163-168.
23. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC & et al. (2016). 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*, 26: 1.
24. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC & et al. (2017). Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 317, 1882.
25. Maia FF & Zantut-Wittmann DE. (2012). Thyroid nodule management: clinical, ultrasound and cytopathological parameters for predicting malignancy. *Clinics (Sao Paulo)*, 67, 945-954.
26. Salmashoğlu A & Bulakçı M. (2018). Tiroid kanserlerinde tarama, tanı, izlem. *Trd Sem*, 6, 483-495.
27. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A & Tuttle RM. (2016). A Clinical Framework to Facilitate Risk Stratification When Considering an Active Surveillance Alternative to Immediate Biopsy and Surgery in Papillary Microcarcinoma. *Thyroid*, 26, 144.
28. Nakamura H, Hirokawa M, Ota H, Kihara M, Miya A & Miyauchi A. (2015). Is an Increase in Thyroid Nodule Volume a Risk Factor for Malignancy? *Thyroid*, 25, 804-811.
29. Marqusee E, Benson CB, Frates MC & et al. (2000). Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med*, 133, 696.
30. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A & et al. (2002). Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 1941.
31. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L & et al. (2010). AACE/AAME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinology

- logists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract*, 16, 1-43.
32. Cibas ES & Ali SZ. (2017). The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*, 27, 1341.
 33. Durante C, Costante G, Lucisano G & et al. (2015). The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA*, 313, 926.
 34. Yassa L, Cibas ES, Benson CB & et al. (2007). Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer*, 111, 508.
 35. Wang CC, Friedman L, Kennedy GC & et al. (2011). A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid*, 21, 243.
 36. Kwak JY, Koo H, Youk JH & et al. (2010). Value of US correlation of a thyroid nodule with initially benign cytologic results. *Radiology*, 254, 292.
 37. Alexander EK, Heering JP, Benson CB & et al. (2002). Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 4924.
 38. Wémeau JL, Caron P, Schwartz C & et al. (2002). 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*, 87, 4928.
 39. Zelmanovitz F, Genro S & Gross JL. (1998). Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 3881.
 40. Castro MR, Caraballo PJ & Morris JC. (2002). Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 4154.
 41. Gharib H & Mazzaferri EL. (1998). Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med*, 128, 386.
 42. de los Santos ET, Keyhani-Rofagha S, Cunningham JJ & Mazzaferri EL. (1990). Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions. *Arch Intern Med*, 150, 1422.
 43. Miller JM, Zafar SU & Karo JJ. (1974). The cystic thyroid nodule. Recognition and management. *Radiology*, 110, 257.
 44. Del Prete S, Caraglia M, Russo D & et al. (2002). Percutaneous ethanol injection efficacy in the treatment of large symptomatic thyroid cystic nodules: ten-year follow-up of a large series. *Thyroid*, 12, 815.
 45. Bennedbaek FN & Hegedüs L. (2003). Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 5773.
 46. Valcavi R & Frasoldati A. (2004). Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract*, 10, 269.
 47. Yasuda K, Ozaki O, Sugino K & et al. (1992). Treatment of cystic lesions of the thyroid by ethanol instillation. *World J Surg*, 16, 958.
 48. Suh CH, Baek JH, Ha EJ & et al. (2015). Ethanol ablation of predominantly cystic thyroid nodules: evaluation of recurrence rate and factors related to recurrence. *Clin Radiol*, 70, 42.