



Tiroit nodüllerine yaklaşım

Approach to thyroid nodules

Elif Kılıç Kan, Ramis Çolak*

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

MAKALE BİLGİLERİ

Makale geçmişi

Geliş tarihi : 07 / 06 / 2012

Kabul tarihi : 05 / 12 / 2012

* Yazışma Adresi:

Ramis Çolak

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji

ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,

Samsun, Türkiye

e posta: ramiscolak@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Nodüler guatr

Tiroit nodülü

İnce iğne aspirasyon biyopsisi

Tiroit kanserleri

İyot

Guatr

Keywords:

Nodular goiter

Thyroid nodule

Fine-needle aspiration biopsy

Iodine

Thyroid neoplasm

Goiter

ÖZET

Nodüler tiroit hastalığı sık görülen endokrinolojik bir hastalık olup prevalansı iyot alımına göre önemli ölçüde değişmektedir. Her iki cinsiyette de yaş ile birlikte nodüler guatr prevalansında artış saptanmıştır. Tiroit nodülü ile karşılaşıldığında ilk yapılması gereken malign-benign ayırımı, sonrasında kompresyon belirtileri, tiroit fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve cerrahi gereken nodül ile medikal tedavi gereken nodül ayırımını yapmak olmalıdır. Klinik değerlendirme sonrasındaki ilk değerlendirme serum TSH ölçümü ve ultrasonografik inceleme olmalıdır. Preoperatif olarak tiroit kanserinin teşhisinde Tiroit ince iğne aspirasyon biyopsisi sitolojik incelemesinin en etkili ve spesifik metod olduğu ispatlanmıştır.

J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:S315-S320

ABSTRACT

Nodular thyroid disease is a common endocrinopathy that prevalence varies according to the iodine uptake. Nodular goiter becomes more prevalent in both gender as the age increases. When patient with a thyroid nodule is seen compression symptoms, thyroid function and malign-benign separation are the first investigations that should be performed. The next step should be the evaluation of the nodule to decide whether surgery or medical treatment is required. After clinical evaluation of a patient with a thyroid nodule, serum TSH measurement and ultrasonographic evaluation are the first investigations that should be performed. Cytological examination of fine needle aspiration biopsy (FNAB) specimens has been proved to be the most efficient and specific method of diagnosing thyroid cancer preoperatively.

J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:S315-S320

Giriş

Tiroit nodül epidemiyolojisi

Tiroit dokusunun nodüler oluşumu oldukça sık rastlanan endokrinolojik bir patolojidir. Prevalans çalışmaları yapıldığı bölgedeki iyot alımına göre önemli ölçüde değişmektedir. Yeterli iyot alan yetişkinlerde tiroidin nodüler büyümesinin palpasyonla tespiti tüm dünya nüfusunun % 4-7'si kadardır. Almanya'da rölatif olarak iyot eksikliğinin olduğu bir bölgede yapılan ultrasonografik çalışmada erkeklerin % 33'ü, kadınların % 32'sinde tiroit nodülü veya guatr, populasyonun % 11,9'unda bir cm'den büyük tiroit nodülü tespit edilmiştir. Her iki cinsiyette de yaş ile birlikte nodüler guatr prevalan-

sında artış saptanmıştır (Reiners ve ark., 2004). Türkiye'de yapılan araştırmalarda ise palpe edilebilir nodül sıklığı % 2,8'den fazla ve guatr prevalansı bölgelere göre değişmek üzere % 5-56 oranında bulunmuştur (Erdoğan ve ark., 2002). Yurtdışında yapılan otopsi serilerinde tiroit bezlerinin % 30-60'ında nodül saptanması ve tek palpe edilebilir nodülü olan hastaların % 20-48'inde ultrasonografi ile tespit edilebilir nodüller saptanması nodüler guatrın ne kadar yaygın olduğunu belirtmeye yeterlidir (Tan ve Gharib, 1997). Nodüllerin yaklaşık yarısı soliter geri kalanı ise multinodülerdir. Tüm nodüllerin % 5-6,5'i maligndir. Ancak yapılan bir çalışmada soliter ya da multiple nodüllerde malignite prevalansı % 14 olarak

bulunmuştur (Frates ve ark., 2006).

Tiroit nodülleri genellikle boyunda şişlik fark eden hastaların başvurusu ya da rutin muayene veya boyun bölgesine başka nedenlerle uygulanan tetkikler sırasında (karotis doppler ultrasonu, boyun BT, PET-BT vs) tesadüfi olarak tespit edilir. Tiroit nodüllerinin nedenleri Tablo 1’de özetlenmiştir. Sigara, alkol, artmış IGF-1 seviyeleri ve uterus tümörleri artmış tiroit nodülleri ve guatr riski ile ilişkili bulunmuştur.

Tablo 1. Tiroit nodüllerinin majör nedenleri

Benign	Malign
Multinodüler (sporadik) guatr	Papiller karsinom
Hashimoto tiroiditi	Foliküler karsinom
Kist: koloid, basit veya hemorajik	Medüller karsinom
Makrofolliküler adenom	Anaplastik karsinom
Mikrofolliküler veya selüler adenom	Primer tiroit lenfoması
Hürthle hücreli (oksifilik hücreli) adenom	Metastatik karsinomlar (meme, renal hücre, diğerleri)

2. Semptom ve bulgular

Çoğu küçük tiroit nodülleri semptom vermezler. Büyük nodüler guatrlar ise kişide kozmetik rahatsızlık oluşturması yanında nodülün giderek büyümesi ile disfaji ve ses kısıklığına neden olabilirler. Multinodüler guatr retrosternal yerleşimli ise trakeal basıya bağlı dispneye neden olabilir. Substernal yerleşen nodüler guatr ise vena cava superior basısı ile yüzde eritem ve juguler vende dolgunluğa neden olur. Aynı zamanda nodüllerin fonksiyonel özelliği de semptomların oluşumuna katkı sağlamaktadır. Guatr veya tiroit nodülleri nedene bağlı olarak hipotiroidizm veya hipertiroidizm ile beraber olabilir. Tiroit nodülü ile karşılaşıldığında ilk yapılması gereken malign-benign ayırımı, sonrasında kompresyon belirtileri, tiroit fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve cerrahi gereken nodül ile medikal tedavi gereken nodül ayırımını yapmak önemlidir.

Nodüler guatrı olan bir hastanın değerlendirilmesi

Anamnez

İlerleyen disfaji, ses kalınlaşması veya nefes darlığı nodül büyümesini ve kanser invazyonunu düşündürülebilir. Yavaş veya ani başlayan bir ağrı benign adenom veya kist içine hemoraji ya da subakut tiroidit varlığına işaret edebilir. Öyküde kanser için yüksek risk oluşturan durumlar; bir veya daha fazla 1. derece akrabada tiroit karsinomu olması, çocuklukta eksternal radyasyon uygulanması, çocukluk ve adolesan dönemde iyonize radyasyona maruziyet, tiroit karsinomu nedeni ile önceden hemitiroidektomi uygulanmış olmasıdır. Çocukluk döneminde tiroide radyasyon maruziyeti benign ve malign tiroit tümörleri ile ilişkili belirlenmiş en açık çevresel faktördür. Yapılan bir çalışmada çocukluk çağında baş boyun bölgesine radyoterapi görmüş palpabl nodülü olmayan 54 yetişkinde yapılan ultrasonda 47 hastada 157 nodül saptanmıştır. Nodüllerin büyüklüğü birkaç mm ile 3 cm arasında olup 11 hastada 1,5 cm ve daha büyük olarak saptanmıştır (Schneider ve ark., 1997). Bu bulgular bu hastaların ultrason ile rutin taranmaları için bir gerekçe olarak kabul edilebilir.

Fizik muayene:

Tiroit hastalıklarının muayenesi vital ölçümler ile başlamalıdır. Taşikardi ve tremor hipertiroidizmi düşündürüleceği gibi nodüler guatrı olan bir hastada multiple endokrin ne-

oplazi (MEN 2)’nin bir komponenti olan feokromasitomaya da işaret edebilir. Fizik muayene esnasında nodüllerin lokalizasyonları, çapları, hareketleri ve hassas olup olmadıklarına dikkat edilmelidir. Malign nodüller genellikle katı, fiks, düzensiz sınırlı ve hassas değildirler. Yumuşak, düzgün sınırlı ve hareketli nodüller ise benign olma yönünden önem taşır. Tiroit bezi yanında iyi bir servikal lenf nodu muayenesi de gerekmektedir. Lenfadenopati varlığı tiroit kanserini düşündürür ancak yokluğu maligniteyi ekarte ettirmez. Vokal kord paralizisi, lateral servikal lenfadenopatiler ve nodülün çevre dokuya fiksasyonu malignite ile ilişkili fizik muayene bulgularıdır. Benign ve malign tiroit nodüllerinin özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir. Bu bulgular mutlak malignite varlığını göstermemekle birlikte önemli birer ipuçlarıdır. Malignite ayırımı için en iyi test tiroit ince iğne aspirasyon biyopsisidir (TİİAB). Patolojik inceleme olmadan nodülün benign-malign özelliği hakkında kesin karar verilemez.

Tablo 2. Benign ve malign tiroit nodüllerinin özellikleri

Benign	Malign
Ailede benign nodül veya guatr öyküsü	Soliter, sert ve yumuşak dokulara fiks nodül
Nodülleri < 1 cm olan multinodüler guatr	Hızlı büyüme (özellikle LT4 tedavisi altında)
Nodül boyutlarının takipte stabil kalması	Disfaji, dispne veya disfoni olması
Yumuşak, düz ve mobil nodül	Vokal kord paralizisi
USG ile rastgele saptanan < 1 cm nodüller (insidentaloma)	Çocukta nodül, erkek cinsiyet
LT4 tedavisi ile nodülün küçülmesi	Sintigrafide soğuk nodül
Hashimoto tiroiditi olması	Önceden baş-boyuna radyoterapi öyküsü
Ailede otoimmün tiroit hastalık öyküsü olması	Ailede MEN ve tiroit kanser öyküsü olması

Tiroit fonksiyon testleri

Tiroit nodülü olan her hastada tiroit fonksiyonları değerlendirilmelidir. Başlangıç testi olarak serum Tiroit Stimulan Hormon (TSH) seviyesi ölçülmelidir. TSH konsantrasyonu normal veya artmışsa ve nodül örnekleme yapmak için gerekli kriterleri karşılıyorsa TİİAB uygulanmalıdır. TSH artmış bulunursa hasta hipotiroidizm açısından ileri testler ile değerlendirilmelidir. Tiroit nodüllerinde serum TSH seviyesi maligniteyi öngörmeye bağımsız bir risk faktörüdür. 1500 hastanın alındığı bir çalışmada malignensi prevalansı TSH konsantrasyonları <0,4 mU/L, 0,4-0,9 mU/L, 1,0-1,7 mU/L, 1,8-5,5 mU/L ve >5,5 mU/L olan hastalarda sırasıyla % 2,8, 3,7, 8,3, 12,3 ve 29,7 olarak bulunmuştur (Boelaert ve ark., 2006).

TSH düşük bulunursa ikinci basamakta hastalara tiroit sintigrafisi uygulanmalıdır. Nodüler guatrlı hastalarda rutin kalsitonin ölçümü yapılması tartışmalıdır. Nodüler guatrlı olgularda kalsitonin ölçümü ile medüller tiroit kanserinin erken tanınması tüm hayatta kalma süresini uzatabilir. 10,864 hastanın incelendiği bir raporda 44 hastada aynı zamanda pentagastrin ile uyarılmış artmış kalsitonin seviyeleri bulunmuştur. Hastaların hepsi medüller tiroit karsinomu tanısı almış olup bu grupta tam remisyon oranı % 59 iken, kalsitonin ile rutin tarama öncesi tanı alan grupta remisyon oranı % 2,7 olarak bulunmuştur (Elisei ve ark., 2004). Birçok çalışma tiroit nodüllerinde erken teşhis için rutin kalsitonin ölçümünü önermektedir ama bu çalışmaların çoğunda yüksek kalsitonin dü-

zeyleri pentagastrin ile uyarılarak doğrulanmıştır. Dolayısıyla maliyet-etkinlik de göz önüne alınarak pentagastrin bulunan ülkelerde rutin kalsitonin ölçümleri yapılabilir. Bu konuda fikir birliği bulunmamaktadır.

Tiroglobulin seviyeleri birçok tiroit hastalığında yükselir, duyarlılığı düşük bir test olup tiroit kanserleri için spesifik değildir (Pacini ve ark., 1980). Tiroit nodüllerinde rutin tiroglobulin ölçümü önerilmemektedir.

Tiroit ultrasonografi

Nodüler guatrdan şüphelenilen tüm hastalara ve rastlantısal olarak diğer görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen nodüler oluşumları olan tüm hastalara uygulanmalıdır. USG ile tiroit nodülünün boyutu, malign ya da benign özellik içerip içermediği, şüpheli lenfadenopati varlığı, nodülün kistik içeriği ve tiroit bezi içerisindeki lokalizasyonu hakkında bilgi edinilir. Malignite için şüpheli olan ultrasonografik bulgular Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Tiroit kanseri için ultrasonografik risk faktörleri

Yüksek tiroit kanser riski ile ilişkili ultrasonografik bulgular	Düşük kanser riski ile ilişkili ultrasonografik bulgular
Hipoekoik	Hiperekojenite veya normal ekojenite
Mikrokalsifikasyon	Geniş, kaba kalsifikasyon (medüller tiroit karsinomu hariç)
Santral vaskularite	Periferik vaskularite
Düzensiz sınır	İnce, iyi belirlenmiş halo
Belirsiz halo	İnvazif büyüme olmaması
Boyu eninden büyük nodül	Lenfadenopati olmaması
Dökümanite edilmiş nodül boyutunda artış	İntranodüler kan akımının düşük olması

Tiroit Sintigrafisi

Nodüllerin fonksiyonel özelliklerini göstermek için kullanılır. Aşık ya da subklinik hipertiroidizmle birlikte olan düşük TSH seviyelerinde hiperfonksiyone tiroit nodül olasılığı arttığından tiroit sintigrafisi düşük TSH seviyesinde uygulanmalıdır.

Sintigrafide radyoiodine (sıklıkla ¹²³I) ve teknesyum 99m-perteknatat (Tc99m) kullanılmaktadır. Bu radyoizotoplar tiroit follikül hücrelerince değişik oranlarda kullanılır. Normal tiroit follikül hücreleri her iki izotopu da kullanır ancak yalnızca radyoiodine tiroit follikül lümeninde organifiye tiroglobulin şeklinde depolanır. Tiroit nodüllerinin yaklaşık % 70'i radyoaktif iyotu az tutar ve hipofonksiyone (hipoaktif) veya soğuk nodül olarak isimlendirilir. Bazı nodüller tiroit dokusuna benzer uptake yapar ve ılık nodül olarak isimlendirilirken nodüllerin % 10'u hiperfonksiyone (hiperaktif) veya sıcak nodül olup iyotu fazla uptake eder ve geri kalan tiroit dokusunda supresyona neden olur. Yapılan bir çalışmada Tc99m konsantr eden nodüllerin % 5'inin radyoiodine konsantr etmediği gözlenmiştir. Bu nodüller Tc99m ile yapılan sintigrafide sıcak veya ılık olarak gözlenirken radyoiodine sintigrafisinde soğuk nodül olarak tespit edilmişlerdir. O nedenle Tc99m ile sıcak olan nodüllerin ¹²³I ile tekrar değerlendirilmesi gerekir. Nonfonksiyone nodüllerin TİİAB ile değerlendirilmesi gerekir. Palpable nodüllerin % 5-10'u otonomdur. Otonom nodüller hiperfonksiyone iseler sıcak nodül olarak ya da TSH'yı baskılayacak yeterlilikte tiroit hormonu salgılamazlarsa ılık nodül olarak tespit edilebilirler. Otonom nodülü olan yalnızca

birkaç vakada tiroit karsinomu tespit edilmiştir (Hoving ve ark., 1981). Hiperfonksiyone nodüllerde nadiren kanser tespit edilmekle birlikte hiperfonksiyone nodüllere biyopsi önerilmemektedir. İndetermine nodüller ılık veya fonksiyone olarak kabul edilmemelidir çünkü gerçekte bu nodüllerin çoğu nonfonksiyonedir dolayısıyla indetermine nodüllerin TİİAB ile değerlendirilmesi gerekir. Ancak TİİAB neticesinde folliküler neoplazi (mikrofoliküler), malignite potansiyeli belli olmayan foliküler lezyon gelen ya da TİİAB uygulanmasını kabul etmeyen hastalara indetermine nodül varlığında levotiroksin supresyonu sonrasında tarama önerilir (Ramos ve ark., 2000). Hastalara TSH'yı suprese edecek dozda tiroit hormonu verilir ve ikinci bir sintigrafi çekilir. İkinci sintigrafide nonotonom dokularda radyoiodin tutulumu düşük veya saptanamaz düzeylerde bulunurken otonom dokuda tutulum devam eder.

Diğer görüntüleme teknikleri

Bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntülemenin tiroit nodülünün ilk değerlendirilmesinde önemi yoktur. Substernal guatrdan genişliğini saptamak ve trakeal basıyı değerlendirmede kullanılabilirler. Direkt radyografide Psammoma cisimcikleri olarak adlandırılan benek şeklindeki kalsifikasyonlar papiller kanseri, yoğun kalsifikasyon içeren nodüller medüller karsinomu öncelikle akla getirmektedir.

Tiroit ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB)

Malign tiroit nodüllerinin değerlendirilmesinde en iyi yöntem TİİAB'dir. Palpable olsun olmasın tiroit nodüllerine yapılan biyopsinin deneyimli bir klinisyen tarafından, USG eşliğinde yapılması ve örneklerin iyi bir sitopatolog tarafından değerlendirilmesi tanı değerini artırmaktadır. Retrospektif çalışmalarda palpasyonla yapılan biyopsiye kıyasla USG eşliğinde yapılan biyopsilerde daha düşük oranlarda nondiagnostik ve yalancı-negatif sitoloji örnekleri olduğu gözlenmiştir (Carmeci ve ark., 1998; Danese ve ark., 1998). Dolayısıyla nondiagnostik sitoloji gelme olasılığı yüksek nodüllerde (örn: % 25-50'den büyük kistik komponent içeren nodüller) veya örneklemeye zor olan nodüller için (güçlükle palpe edilen ve posterior yerleşimli nodüller) USG eşliğinde TİİAB önerilmektedir. Dört santimden küçük olan nodüllerden USG eşliğinde nodülün değişik yerlerinden alınan biyopsiler yalancı negatiflik oranını azaltabilir. Palpe edilen nodülün USG sonrasında dominant nodül olduğu gözlenirse TİİAB USG eşliğinde ya da palpasyonla yapılabilir. TİİAB, lokal anestezi uygulanmadan 23-27 gauge iğneler kullanılarak sitolojik muayene için doku örnekleri almayı sağlayan basit ve güvenilir bir prosedürdür. Deneyimler solid nodüllerden uygun örnek alma oranının yüksek olduğunu gösterirken geniş kistik nodüllerden ise uygun örnek almak daha zordur. Multiple nodülü olan hastalarda her bir nodülün ultrasonografik özellikleri ayrıntılı incelenmelidir. Eğer birçok birleşik nodül var veya hiçbir nodül şüpheli bulgular içermiyorsa dominant nodülden biyopsi yapılmalıdır (Takashima ve ark., 1994). Multiple nodül varlığında serum TSH düzeyi de düşük veya alt sınıra yakın ise sintigrafik inceleme yapıp hipofonksiyone nodülden biyopsi yapmak gerekir. Biyopsi yapılmayan diğer nodüller periyodik olarak ultrasonografi ile takip edilmelidir. Tiroit sitolojisinde ortak terminoloji oluşturmak için standart klinik yaklaşım algoritması oluşturmak için 2007'de sitopatolog, cerrahi patolog, endokrinolog, radyolog ve cerrahlardan oluşan bir komite tarafından yapılan bir sınıflama önerilmiştir (Baloch ve ark., 2008).

Tablo 4. Tiroit sitoloji raporlaması için Bethesda sistemi (BSRTC)

Tanı Kategorisi	Malignite Riski (%)	Klinik Yaklaşım
Tanısal olmayan /Yetersiz		US eşliğinde İİAS* tekrarı
Benign	0-3	Klinik izlem
Önemi belirsiz atipi/Önemi belirsiz folliküler lezyon	~5-15	İİAS tekrarı
Folliküler neoplazi/folliküler neoplazi şüphesi	15-30	Lobektomi
Malignite Şüphesi	60-75	Totale yakın tiroidektomi/lobektomi*
Malign	97-99	Totale yakın tiroidektomi*

*İİAS: İnce iğne aspirasyonu

Tiroit sitopatolojisi Bethesda Raporlama Sistemi (TSBRS)'ne göre önerilen tanı kriterleri Tablo 4'de yer almaktadır (Cibas ve Ali, 2009).

Non-diagnostik veya yetersiz

Yeterlilik hem kalitatif hem kantitatif değerlendirilir. Yeterlilik kriteri için tek bir slaytta en az 10 hücreden oluşan iyi boyanmış ve maskelenmemiş en az altı grubun varlığı gerekir. Yeterlilik kriterinde folliküler hücre varlığı önemli olup diğer benign hücreler değerlendirme dışında kalmaktadır. Reaktif ve reparatif değişikliklerden kaynaklanacak yalancı pozitif sonuçlardan kaçınmak için yetersiz materyallerin aspirasyonu en az üç ay sonra yapılmalıdır (Layfield ve ark., 2008). Özellikle solid nodüllerde aspirasyon tekrarı yapılırken hasta başı yeterlilik değerlendirmesi yapılmalıdır. İki kez nondiagnostik tanı durumunda klinik bulguların yakın takibi ile hasta yönetimine karar verilmelidir. Solid nodüllerde cerrahi, kistik nodüllerde takip öncelikli seçenek olarak düşünülebilir.

Benign nodüller

Bu kategori altındaki başlıca lezyonlar benign folliküler nodüller ve tiroiditlerdir. Folliküler nodüller arasında histolojik olarak nodüler guatr, hiperplastik (adenomatoid) nodül, koloidal nodül ve folliküler adenomlar yer alır (Cibas ve Ali, 2009).

Benign nodüller genellikle cerrahi yapılmadan izlenmektedirler. Benign tanı almış vakaların tanıdan 3-5 yıl içinde 6-18 aylık aralıklar ile fizik muayene ve ultrasonografik olarak incelenmesi önerilmektedir (Layfield ve ark., 2008). Klinik olarak stabil olan tiroit nodüllerine biyopsi tekrarının yapılması önerilmemektedir. Yapılan bir çalışmada önceden benign olduğu gösterilen nodüllerde beş yıl içinde % 89 olguda tiroit nodül volümünde % 15'ten fazla artış olduğu saptanmıştır. Takip edilen 330 nodülden 74'ünde volüm artışı olmasına rağmen bu olgulara yapılan ikinci biyopside sadece birinde kanser saptanmıştır (Alexander ve ark., 2003). Dolayısıyla ultrasonografik takiplerde nodül boyutlarındaki küçük değişikliklerde biyopsi tekrarı gerekmemektedir. Ancak takiplerde tiroit volümünde % 50'den fazla veya nodül boyutunda % 20 oranında artış, nodül dokusunda değişiklik veya tiroit nodülüne bağlı yeni semptom eklenmesi durumunda nodülün biyopsi ile tekrar değerlendirilmesi gerekir.

Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz folliküler lezyon

Bu vakalar ara lezyonları ifade eder. Benign, kuşkulu ya da malign kategorilerden birine yeterli veri bulunmaması nedeni ile dahil edilemeyen vakaları kapsar. Önemi belirsiz atipi; yapısal ya da nükleer düzeyde atipi bulguları içeren folli-

küler, lenfoid ya da diğer hücrelerden oluşan lezyonları ifade eder. Tüm tiroit aspirasyonlarında önemi belirsiz atipi sıklığı % 3-18 arasında değişmektedir (Yang ve ark., 2007; Nayar ve Ivanovic, 2009). Bu vakalarda malignite riski % 5-10'dur (Baloch ve ark., 2008). Erkek cinsiyet, dört santimden küçük nodül, ileri yaş veya atipi varlığı gibi sitolojik bulgular belirsiz sitolojideki vakalarda malignite için teşhisi için kullanılabilir. Ancak bu moleküllerin çoğu referans laboratuvarlarında çalışılmakta olup genel klinik pratikte henüz kullanılmamaktadır (Franco ve ark., 2009). Bu durumda önerilen klinik yaklaşım klinik ve sitolojik bulguların korelasyonu ve aspirasyonun tekrarıdır (Layfield ve ark., 2008).

Folliküler neoplazi/folliküler neoplazi şüphesi

Bu grupta nonpapiller folliküler lezyon/neoplazm ve Hürthle hücreli lezyon ve neoplaziler bulunmaktadır. Bu kategoride tanımlanan morfolojik bulgu mikrofollikül baskınlığında tek tek dağılan hücrelerin izlendiği hücreli bir aspirattır. Papiller karsinomun nükleer özelliklerini gösteren aspirasyon biyopsileri bu kategoride yer almamaktadır. Hürthle hücreleri geniş granüler sitoplazmalı, nükleoller belirgin, nükleus/sitoplazma oranı artmış hücreler olup eğer folliküler bir lezyonda Hürthle hücre baskınlığı varsa Bethesda Sisteminde bu lezyonlar için 'folliküler neoplazi, Hürthle hücreli tip/folliküler neoplazi şüphesi, "Hürthle hücreli tip" terimi kullanılmaktadır. Sitopatolojistler folliküler tiroit nodüllerindeki değişiklikleri makrofolliküler, mikrofolliküler ve selüler olarak tariflemektedirler. Özellikle sitolojik yapısı sellüler veya mikrofolliküler olan lezyonlarda Hürthle (oksifil) hücre değişiklikleri şüpheli olarak değerlendirilmelidir. Diferansiye folliküler tiroit kanserleri sitolojik olarak sellüler veya mikrofolliküler adenomlardan ayırt edilemeyebilirler. Tüm biyopsilerin yaklaşık olarak % 20'si şüpheli veya indetermine (veya folliküler neoplazm) olarak sınıflandırılırlar. Bu nodüller cerrahi sonrası eğer kapsüller veya vasküler invazyon saptanırsa folliküler karsinom olarak sınıflandırılırlar. Makrofolliküler Hürthle hücre tümörlü hastaların tedavisi tartışmalıdır. Bazı yaklaşımlarda tüm bu tümörlerin cerrahi olarak alınması tavsiye edilmektedir, ancak bazı yaklaşımlarda da bu tümörlerin benign olduğu vurgulanmaktadır. Kronik otoimmün (Hashimoto) tiroidit ve dejenere adenomalarda Hürthle hücre değişikliklerini tanımak önemlidir, çünkü bu nodüllerde cerrahi girişim gereksizdir. Mikrofolliküler veya selüler lezyonlarda sintigrafi yapılır. Soğuk nodüllü olanlar kapsül invazyonunun saptanması için cerrahiye verilirken sıcak nodüllü olanlar takip edilir. Hipertiroidi mevcudiyetinde ise radyoaktif iyot tedavisi ya da klinik bulgulara göre cerrahi önerilebilir.

Malignite kuşkusu

Malignite bulguları olmakla birlikte kesin tanı konulamayan vakaları içerir. Nükleus ve sitoplazmik özelliklerin kısmen varlığı kesin malignite tanısı konulmasını sınırlar. Medüller karsinom kuşkulu vakalarda kalsitonin düzeyi ölçümü oldukça önemlidir. Ek inceleme olarak immünohistokimyasal çalışmalar papiller karsinomda yararlı olmamakla birlikte medüller karsinom ve lenfomada tanı koydurucu olabilir. Bu kategorideki nodüller % 50-75 malignite riski taşırlar. Dolayısıyla bu gruptaki hastalar cerrahiye yönlendirilmelidir.

Malign

Bu kategoride papiller kanser, medüller kanser, tiroit lenfoması, anaplastik kanser ve tiroide olan metastazlar yer almaktadır. Tiroit ince iğne aspirasyonları arasında % 4-8 oranında yer alır (Gharib ve ark., 1993; Yang ve ark., 2007). Tüm hastalar cerrahiye yönlendirilmelidir.

Graves hastalığında nodül

İkiyüz kırkbeş hastanın incelendiği prospektif bir çalışmada % 35 oranında ultrasonografik olarak nodül tespit edilmiş olup % 3,3'ünde malignite tespit edilmiş. Hepsi papiller karsinom olan sekiz hastanın yalnızca bir tanesinde palpe edilebilir nodül tespit edilmiş (Kim ve ark., 2004). Graves Hastalığında rutin ultrasonografik inceleme önerilmemekle birlikte 45 yaş üstünde artmış malignite riski de gözönünde bulundurulmalıdır. Graves hastalarındaki ultrasonografik inceleme palpe edilebilir nodüllerde veya sintigrafik incelemede heterojen veya fokal azalmış uptake varlığı ile sınırlandırılmalıdır. Mevcut olan soğuk nodüllerde TİİAB yapılması gerekmektedir.

Kistik nodüller

Bu nodüllerin kanser riski ile ilgili uyuşmazlıklar bulunmaktadır. Şüpheli ultrasonografik bulgular içeren 1,5-2 cm' den büyük ya da şüpheli USG bulguları yokluğunda 2 cm' den büyük olan kompleks kistlerde kistik sıvının sitolojik incelemesi gerekmektedir. Pür kistik nodüllerde ise terapötik amaçlı olmadığı sürece İİAB gerekmemektedir. Aspirasyon sonrasında yapılan ultrasonografik inceleme ile nodülün yapısı, boyutu ve solid komponentin lokalizasyonu incelenebilir ve gerekirse USG eşliğinde biyopsi tekrarlanabilir (Takashima ve ark., 1994). Rekürrens yapan kistler genellikle 4 cm' den büyük olan büyük kistlerdir. Bunların aspirasyonunda genellikle hemorajik sıvı gelir. Kist sıvısı saman sarısı, çikolata renginde de olabilir. Bu renk farklılığı malignite yönünde bilgi vermemektedir. Benign sitolojideki rekürren kistik nodüller bası semptomları veya kozmetik nedenlere göre cerrahi olarak ya da perkutan etanol enjeksiyonu ile tedavi edilebilirler (Cooper ve ark., 2009). Levotiroksin (LT4) tedavisinin kistik nodüllerde hiçbir faydası yoktur. Antikoagulan kullanan hastalarda hematom riskinden dolayı ya da TİİAB'yi reddeden hastalar kistik nodüller açısından izlenebilir.

Benign tiroit nodüllerinde medikal tedavinin rolü

LT4 tedavisinin amacı nodül yok etmek veya volümünü azaltmaktır. Başarılı bir tedavi için altı aylık tedavi sonrasında nodül çapı veya volümünde % 50 azalma sağlanmalıdır. TSH seviyesini subnormale baskılayan dozlarda levotiroksin kullanımı nodül boyutunda azalma ve düşük iyot alımı olan bölgelerde yeni nodül oluşumunu önleyebilir. Amerikan Tiroit Derneği (ATA, 2009) iyot alımının yeterli olduğu bölgelerde nodüler oluşumlarda rutin levotiroksin baskılama tedavisi önermemektedir. Levotiroksin süpresyon tedavisine cevap veren nodüllerin özellikleri şöyle sıralanabilir: Biyopside kolloid miktarının fazla olması, nodülde dejeneratif değişiklikler olması ve çapının 2-2,5 cm' den küçük olması, yeni oluşmuş

küçük ve otoimmün zeminde oluşan nodüller (Özata, 2005). Nodüler oluşumla ilgili başka tedavi seçeneğinin olmaması ve ülkemizde orta derecede iyot yetmezliği varlığı düşünüldüğünde seçilmiş vakalarda levotiroksin tedavisi verilebilir. Bu tedavi süresince TSH: 0,3-1,0 U/L arasında tutulmalıdır. Bir yıl sonunda nodül boyutunda küçülme olmazsa tedavi kesilmeli ve hasta tedavi vermeden takip edilmemelidir. Levotiroksin dozlarının atriyal fibrilasyon, osteoporozu neden olmayan dozlarda 3-4 ay aralıklarla sT3 ve TSH düzeylerine göre ayarlanması gerekmektedir. Levotiroksin tedavisi altında nodül büyüdüğünde tekrar biyopsi yapıp cerrahi düşünülmelidir.

Ablasyon teknikleri

Benign, otonom ve kistik tiroit nodülleri ultrasonografi eşliğinde etanol veya sklerozan ajan enjeksiyonu ve ultrasonund fiziksel enerji ile ablate edilebilir. Ancak tüm bu teknikler potansiyel yan etkiler ve işlem sonrası uzun süreli ağrı nedeni ile tüm dünyada yaygın kabul gören teknikler değildir. Seçilmiş vakalarda kullanılabilir.

Gebelik ve tiroit nodülü

Gebelerde tespit edilen nodüllerin gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında malignite potansiyelleri ile ilgili soruya cevap verecek toplum temelli çalışmalar bulunmamaktadır. Gebelerde nodül değerlendirmesi radyonüklid inceleme haricinde gebe olmayan nodüler kadınlarla aynıdır. Tiroit nodülü bulunan ötiroid ve hipotiroit gebe kadınlar TİİAB ile değerlendirilmelidir. Birinci trimester sonuna kadar devam eden TSH supresyonunun olduğu nodüler oluşumların değerlendirilmesi radyonüklid incelemenin mümkün olduğu gebelik sonrası ve emzirmenin kesildiği döneme bırakılmalıdır. TİİAB sitolojisi papiller tiroit karsinomu ile uyumlu gelen hastalarda cerrahi önerilmektedir ancak cerrahinin gebelik süresince ya da doğum sonrası yapılması konusunda fikir birliği yoktur. Diferansiye tiroit karsinomlu gebe kadınlarla yapılan retrospektif bir çalışmada rekürrens ve sağkalım açısından gebeliğinde ya da doğumdan sonra cerrahi uygulananlarda fark bulunmamış (Moosa ve Mazzaferri, 1997). Buna ilaveten yapılan bir başka çalışmada tiroit cerrahisi uygulanan gebe kadınlarda gebe olmayan kadınlarla kıyaslandığında daha yüksek komplikasyon oranı raporlanmıştır (Kuy ve ark., 2009). Erken gebelik döneminde tiroit sitolojisi papiller tiroit karsinomu olarak raporlanan hastalar ultrasonografik olarak monitorize edilmelidir. Nodül volümünde % 50' den büyük veya solid nodülde ve solid-kistik nodüllerin solid kısmında en az 2 mm ya da nodülün en az iki ebatında % 20' den büyük büyüme olması durumunda düşük riskini minimize etmek için hastalar 2. trimesterde 24. gebelik haftasından önce opere edilmelidirler. Ultrasonografik takiplerde gestasyonun ortalarına kadar nodül stabil seyrederse ya da gebeliğin 2. yarısında tespit edilirse operasyon doğum sonrası ertelenebilir. TİİAB sonucu papiller tiroit karsinomu için şüpheli veya diagnostik gelen gebe hastalarda ise cerrahi gebelik sonuna ertelenecekse TSH: 0,1-1 mU/L olacak şekilde levotiroksin tedavisi verilebilir (Cooper ve ark., 2009).

KAYNAKLAR

- Alexander, E.K., Hurwitz, S., Heering, J.P., Benson, C.B., Frates, M.C., Doubilet, P.M., Cibas, E.S., Larsen, P.R., Marqusee, E., 2003. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann. Intern. Med.* 138, 315-318.
- Baloch, Z.W., LiVolsi, V.A., Asa, S.L., Rosai, J., Merino, M.J., Randolph, G., Vielh, P., DeMay, R.M., Sidawy, M.K., Frable, W.J., 2008. Diag-

- nostic 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.* 36, 425-437.
- Boelaert, K., Horacek, J., Holder, R.L., Watkinson, J.C., Sheppard, M.C., Franklyn, J.A., 2006. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J. Clin. Endocr. Metab.* 91, 4295-4301.
- Carmeci, C., Jeffrey, R.B., McDougall, I.R., Nowels, K.W., Weigel, R.J., 1998. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid.* 8, 283-289.
- Cibas, E.S., Ali, S.Z., NCI Thyroid FNA State of the Science Conference, 2009. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am. J. Clin. Pathol.* 132, 658-665.
- Cooper, D.S., Doherty, G.M., Haugen, B.R., Hauger, B.R., Kloos, R.T., Lee, S.L., Mandel, S.J., Mazzaferri, E.L., McIver, B., Pacini, F., Schlumberger, M., Sherman, S.L., Steward, D.L., Tuttle, R.M., 2009. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. 19, 167-214.
- Danese, D., Sciacchitano, S., Farsetti, A., Andreoli, M., Pontecorvi, A., 1998. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid.* 8, 15-21.
- Elisei, R., Bottici, V., Luchetti, F., Di Coscio, G., Romei, C., Grasso, L., Miccoli, P., Iacconi, P., Basolo, F., Pinchera, A., Pacini, F., 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. Endocr. Metab.* 89, 163-168.
- Erdoğan, G., Erdoğan, M.F., Emral, R., Baştamir, M., Sav, H., Haznedaroğlu, D., Üstündağ, M., Köse, R., Kamel, N., Genç, Y., 2002. Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. *J. Endocrinol. Invest.* 25, 224-228.
- Franco, C., Martí'nez, V., Allamand, J.P., Medina, F., Glasinovic, A., Osorio, M., Schachter, D., 2009. Molecular markers in thyroid fine-needle aspiration biopsy: A prospective study. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 17, 211-215.
- Frates, M.C., Benson, C.B., Doubilet, P.M., Kunreuther, E., Contreras, M., Cibas, E.S., Orcutt, J., Moore F.D. Jr., Larsen P.R., Marqusee, E., Alexander E.K., 2006. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J. Clin. Endocr. Metab.* 91, 3411-3417.
- Gharib, H., Goellner, J.R., Johnson, D.A., 1993. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. *Clin. Lab. Med.* 13, 699-709.
- Hoving, J., Piers, D.A., Vermey, A., Oosterhuis, J.W., 1981. Carcinoma in hyperfunctioning thyroid nodule in recurrent hyperthyroidism. *Eur. J. Nucl. Med.* 6, 131-132.
- Kim, W.B., Han, S.M., Kim, T.Y., Nam-Goong, I.S., Gong, G., Lee, H.K., Hong, S.J., Shong, Y.K., 2004. Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *Clin. Endocrinol.* 60, 719-725.
- Kuy, S., Roman, S.A., Desai, R., Sosa, J.A., 2009. Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. *Arch. Surg.* 144, 399-406.
- Layfield, L.J., Abrams, J., Cochand-Priollet, B., Evans, D., Gharib, H., Greenspan, F., Henry, M., LiVolsi, V., Merino, M., Michael, C.V., Wang, H., Wells S.A., 2008. 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.* 36, 442-448.
- Moosa, M., Mazzaferri, E.L., 1997. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J. Clin. Endocr. Metab.* 82, 2862-2866.
- Nayar, R., Ivanovic, M., 2009. The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: Experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer.* 117, 195-202.
- Özata, M., 2005. Tiroid hastalıklarına güncel yaklaşım. Epsilon Yayıncılık, İstanbul. pp. 118.
- Pacini, F., Pinchera, A., Giani, C., Grasso, L., Doveri, F., Baschieri, L., 1980. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J. Endocrinol. Invest.* 3, 283-292.
- Ramos, C.D., Zantut-Wittmann, D.E., Tambascia, M.A., Assumpção, L., Etchebehere, E.C., Camargo, E.E., 2000. Thyroid suppression test with L-thyroxine and [99mTc]pertechnetate. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 52, 471-477.
- Reiners, C., Wegscheider, K., Schicha, H., Theissen, P., Vaupel, R., Wrbitzky, R., Schumm-Draeger, P.M., 2004. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: Ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid.* 14, 926-932.
- Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer, 2009. *Thyroid.* 19, 1167-1214.
- Schneider, A.B., Bekerman, C., Leland, J., Rosengarten, J., Hyun, H., Collins, B., Shore-Freedman, E., Gierlowski, T.C., 1997. Thyroid nodules in the follow-up of irradiated individuals: Comparison of thyroid ultrasound with scanning and palpation. *J. Clin. Endocr. Metab.* 82, 4020-4027.
- Takahima, S., Fukuda, H., Kobayashi, T., 1994. Thyroid nodules: Clinical effect of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *J. Clin. Ultrasound.* 22, 535-542.
- Tan, G.H., Gharib, H., 1997. Thyroid incidentalomas: Management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann. Intern. Med.* 126, 226-231.
- Yang, J., Schnadig, V., Logrono, R., Wasserman, P.G., 2007. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: A study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer.* 111, 306-315.