



Tiroid nodüllerine güncel yaklaşım: “2015 ATA” ve “2016 AACE/ACE/AME” kılavuzları derlemesi

Current approach to thyroid nodules: Review of “ATA 2015” and “AACE/ACE/AME 2016” guidelines

Abdullah Şişik¹, Fatih Başak¹, Emin Köse²

Öz

Tiroid nodülleri ultrasonik değerlendirmelerde toplumda yaklaşık % 50-60 oranda görülebilen lezyonlardır. Tiroid nodüllerinin klinik önemi taşıdıkları malign potansiyelden kaynaklanmaktadır. Tiroid nodüllerindeki takip seçenekleri ve eğer gerekliyse cerrahi tedavi seçeneklerini belirlemek amacıyla birkaç farklı kuruluş tarafından oluşturulmuş kılavuzlar bulunmaktadır. Bunlar arasında ATA ve AACE/ACE/AME tarafından oluşturulan kılavuzlar dünyanın pekçok merkezinde kabul görmüştür. Bu kılavuzların son uzlaşısı toplantılarında güncellenen versiyonları uyarınca tiroid nodüllerinde ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi konusundaki güncel durumu literatür eşliğinde sunmak bu yazının başlıca amacını oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid nodülü, Kılavuz, Güncel yaklaşım, Uzlaşısı

Abstract

Thyroid nodules are detected in up to %50-60 of the healthy people in ultrasonic evaluations. Clinical importance of the thyroid nodules arises from their malignant potential. There are guidelines from several different organizations to determine follow-up options and, if necessary, surgical treatment options for thyroid nodules. Among them, the guidelines created by ATA and AACE/ACE/AME are accepted in many centers of the world. This paper aims to present the current status of ultrasound and fine needle aspiration biopsy in thyroid nodules in the context of the literature according to the updated versions of these guidelines.

Keywords: Thyroid nodule, Guideline, Current approach, Consensus

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Finansal Destek: Yazarlar bu olgu için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Financial Disclosure: The authors declared that this case has received no financial support.

Geliş Tarihi / Received

04.04.2017

Kabul Tarihi / Accepted

09.04.2017

Yayın Tarihi / Published

16.04.2017

Sorumlu yazar / Corresponding author

Abdullah Şişik

Adres: Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Elmalıkent Mahallesi Adem Yavuz Cad. No:1, Ümraniye / İstanbul, Türkiye

Tel: +90216 6321818

E-posta: abduhahsisik@gmail.com

© Copyright 2017 ACEM

Giriş

Bir tiroid nodülü, tiroid bezinde meydana gelen ve radyolojik olarak tiroid parankiminden ayrılan ayrı bir lezyon olarak tarif edilebilir. Tiroid nodülleri, sağlıklı kişilerde yapılan tarama amaçlı ultrasonografi değerlendirmelerinde %50-%60 oranında saptanabilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda, palpabl tiroid nodülü prevalansı kadınlarda yaklaşık %5, yeterli iyot alımının olduğu yerlerde yaşayan erkeklerde de %1 olarak belirtilmektedir [1,2]. Çoğu durumda, ötiroid kişilerde görülürler ve bası semptomları ya da kozmetik problemlere sebep olmazlar. Tiroid nodüllerinde ana klinik sorun, bu nodüllerdeki maligniteleri ekarte etmektir. Tiroid nodüllü hastaların çoğu asemptomatiktir, ancak semptomların olmaması maligniteyi ekarte ettirmez. Amerika Birleşik Devletleri'nde tiroid malignitelerinin yıllık insidansı, 1975'te 100.000'de 4,9 iken 2009'da 14,3'e çıkmıştır [3].

Tiroid malignitesi açısından düşük risk içeren hastaların gereğinden fazla tedavisini engellemek ve yüksek riskteki hastalara yetersiz takip ve tedavi uygulanmasının önüne geçmek ana hedef olmak üzere, tiroid nodüllerine yaklaşımda iki büyük konsensusa ait kılavuzlar hemen hemen tüm dünyada başlıca kaynak olarak takip edilmektedir. Bu kılavuzlar; “American Thyroid Association” (ATA), “American Association of Clinical Endocrinologists” (AACE), “American College of Endocrinology” (ACE) ve “Associazione Medici Endocrinologi Medical” (AME) kılavuzları olarak bilinmektedir. ATA son uzlaşısı değerlendirmesini 2015 yılında, AACE/ACE/AME ise 2016 yılında yapmış ve kılavuzlarını güncellemiştir [4,5].

Bu kılavuzları düzenleyen yazarlar ilgili literatürü inceleyip, bilgi ve tecrübelerini kanıta dayalı tıp yaklaşımı içinde birleştirerek bir seri spesifik öneri ve bunlar için gerekçeler geliştirmişlerdir. Önerilerin kuvveti ve her birini destekleyen kanıtlar her iki kılavuzda da belirli bir protokol çerçevesinde derecelendirilmiştir.

Tiroid nodül yönetiminin temelini yüksek çözünürlüklü ultrasonografi (US), duyarlı tirotropin (TSH daha önceki ismiyle tiroid stimüle eden hormon), ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve klinik bulgular oluşturur. Malign hastalıklar için klinik ve US risk faktörleri daima gözden geçirilmelidir. Palpabl tiroid nodülü veya klinik risk faktörleri olan tüm hastalar US değerlendirmesine tabi tutulmalıdır. Serum TSH'nin ölçümü, tiroid fonksiyonunun en iyi başlangıç laboratuvar testidir ve TSH değeri düştüğünde serbest tiroksin (FT4) ve serbest triiyodotironin (FT3) ölçülmesi önerilmektedir.

Bu kılavuzlar, tiroid nodülleri olan hastaların yönetimini iyileştirmek için bilgi sağlamayı amaçlar ve uygulamalarında her zaman klinik durum ve hasta tercihi göz önüne alınmalıdır. Bu derlemede, 2015 ATA ve 2016 AACE/ACE/AME kılavuzlarının tiroid nodülleri ile ilişkili US ve İİAB konularındaki kararları incelenecektir.

Tablo 1: ATA kılavuzu kanıt gücüne dayalı öneriler ve açıklamaları

Öneri ve Kanıt düzeyi	Destekleyen kanıtın metodolojik kalitesi	Yorumlama
Güçlü öneri, yüksek düzey kanıt	Bir veya daha fazla sayıda iyi planlanmış non-randomize klinik çalışmalar (gözlemsel-kesitsel veya kohort) veya sistemik derlemeler/meta-analizler (iç geçerlilik veya dış genellemede şüphe olmaksızın)	Hastalarda çekincesiz tercih edilebilecek testtir
Güçlü orta düzey kanıt	İç geçerlilik veya dış genellemede küçük şüphelere neden olan, bir veya daha fazla sınırlamalar barındıran non-randomize klinik çalışmalar (kesitsel veya kohort)	Hastalarda çekincesiz tercih (iç geçerlilik veya dış genellemede şüphe olmaksızın) edilebilecek testtir
Güçlü düşük düzey kanıt	İç geçerlilik veya dış genellemede ciddi şüphelere neden olan, önemli sınırlamalar barındıran non-randomize klinik çalışmalar	Çoğu hastada tercih edilebilir ancak daha kaliteli kanıtlarla kullanımı değişebilir
Zayıf yüksek düzey kanıt	Bir veya daha fazla sayıda iyi planlanmış non-randomize klinik çalışmalar(gözlemsel-kesitsel veya kohort) veya sistemik derlemeler/meta-analizler(iç geçerlilik veya dış genellemede şüphe olmaksızın)	Hasta ve ortam koşullarına göre testin planlanması ciddi şekilde düşünülmelidir
Zayıf orta düzey kanıt	İç geçerlilik veya dış genellemede küçük şüphelere neden olan, bir veya daha fazla sınırlamalar barındıran non-randomize klinik çalışmalar (kesitsel veya kohort)	Hasta bireysel olarak değerlendirilmeli ve ortam koşullarına göre testin planlanması ciddi şekilde düşünülmelidir
Zayıf düşük düzey kanıt	İç geçerlilik veya dış genellemede ciddi şüphelere neden olan, önemli sınırlamalar barındıran non-randomize klinik çalışmalar	Alternatif seçenekler aynı şekilde düşünülebilir
Yetersiz kanıt	Düşük kalitede, çelişkili, eksik (bitmemiş çalışmalar gibi) veya hedef klinik kitle için genellenebilir olmayan, gerçek etkileri belirsiz olan çalışmalar	Öneri için yetersiz kanıt

ATA ve AACE/ACE/AME kılavuzları kanıt dereceleri ve öneri düzeyleri

Kılavuzlarda literatür verilerinin taranması sonucunda kanıt düzeyleri (KD), dereceleri ve öneri düzeyleri belirlenerek alınan uzlaşi kararlarının gücü ortaya konulmaya çalışılmıştır (Tablo 1-3).

Tablo 2: AACE/ACE/AME kılavuzları kanıt düzeyleri

Kanıt Düzeyleri (KD)	Açıklama (Evidence Level)
1	İyi kontrollü, geliştirilebilir, randomize çalışmalar Yeterli güce sahip, iyi kontrol edilen çok merkezli denemeler Büyük meta-analizler
2	Sınırlı veri grubu ile randomize kontrollü çalışmalar İyi yürütüldü prospektif kohort çalışmaları Kohort çalışmalarının iyi yürütülmüş meta-analizleri
3	Metodolojik açıdan kusurlu randomize klinik çalışmalar Gözlemsel çalışmalar Vaka serileri veya vaka raporları Öneriyi destekleyen kanıt ağırlığı ile çelişen kanıtlar
4	Uzman görüşü Deneyime dayalı uzman görüşü "Teoriye Dayalı Sonuçlar" Kanıtlanmamış hak talepleri

Tablo 3: AACE/ACE/AME kılavuzları öneri düzeyleri

Derece	Açıklama
A	Kesinlikle önerilir. Kanıt değeri yüksek en az 2 çalışmayla desteklenen yanılma riski düşük olan yayınlarla desteklenir.
B	Önerilir. Kanıt değeri yüksek bir çalışmayla desteklenen ve yanılma riski düşük olan yayınlara desteklenir.
C	Önerilir. Uzman görüşlerinden oluşan yayınlarla desteklenir.
D	Önerilmez. Uzman görüşlerinden oluşan yayınlarla desteklenir.

Klinik değerlendirme ve tanı için önem arzeden noktalar

AACE/ACE/AME kılavuzlarında klinik değerlendirmenin tanıda önemli yer tuttuğu vurgulanmaktadır. Bu değerlendirmede yaş, kişisel ya da ailede mevcut olan tiroid hastalığı ya da kanseri öyküsü, baş-boyuna radyasyon öyküsü, boyunda büyüyen kitle durumu, boyun ön kısmında ağrı varlığı, ses bozukluğu, yutma güçlüğü, nefes almada zorlanma, hipertiroidizm semptomlarının varlığı, iyot içeren ilaç kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır (KD 2, Derece A).

Tiroid nodüllerinde ultrasonografi

ATA kılavuzlarında; bilinen veya şüpheli tiroid nodülleri olan tüm hastalarda servikal lenf düğümlerinin değerlendirildiği tiroid US yapılmalıdır (Güçlü öneri, Yüksek düzey kanıt) ifadesi yer almaktadır. US; tiroid bezinde bir nodül yapının varlığını, büyüklüğünü, karakteristiğini, nodüle eşlik eden servikal bir lenfadenopati olup olmadığını değerlendirebilir. Yine nodül bileşimi (solid/kistik ayrımı veya süngerimsi yapı) ve nodülün posteriora tiroid bezi ile olan ilişkisini değerlendirebilir.

Tiroid US, tiroid nodüllerinde malignite riskini değerlendirmek ve İİAB'nin endike olup olmadığı konusunda karar vermeye yardımcı olmak için yaygın şekilde kullanılmaktadır. AACE/ACE/AME kılavuzları US raporlarında tiroid nodüllerine ait pozisyon, şekil, boyut, sınırlar, içerik, ekojenite ve vasküler durum bilgilerinin mutlaka yer almasını önermektedir (KD 4) [6,7].

US incelemesinde her ne kadar duyarlılık tek bir özellik için düşük olsa da tiroid kanseri için en yüksek özgüllük (medyan>90) olan özellikler mikrokalsifikasyonlar, düzensiz kenarlar ve uzun boylu şekil olarak belirtilmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda birçok özelliğin tiroid kanseri ile ilişkili olduğu bildirilmektedir ve çoğunluğu papiller tiroid kanseri (PTK)'dir. Bunlar, mikrokalsifikasyonlar, çevredeki tiroid veya strep kasları ile karşılaştırıldığında nodül hipoekojenitesi, düzensiz kenarlar (infiltratif, mikrolobule ve spiküle) ve transvers bir görünüm üzerinde ölçülen nodül boyunun eninden uzun olması olarak sayılabilir (KD 2) [8-16]. İntranodüler

vaskülarite özellikle folliküler tiroid kanserleriyle (FTK) ilişkili olarak saptanmıştır [12,17]. FTK, PTK'ye kıyasla sonografik özelliklerde bazı farklılıklar gösterir. Bu tümörlerin, hiperekoik, kalsifikasyonsuz, yuvarlak (genişlik anterioposterior boyuttan daha büyük) nodüller olup düzenli düzgün kenar boşluklarına sahip olma olasılığı daha yüksektir [18]. US'de tariflenen bu özelliklerin kanseri öngörmedeki duyarlılıkları düşük olduğundan sadece US özellikleri ile malignite tahmini yapmak uygun değildir. Bu özelliklerden iki ya da daha fazlasının bir arada bulunması tiroid kanseri riskinin artmış olduğunu düşündürülebilir.

Soliter tiroid nodülü olanlarda ve multinodüler guatra sahip olanlarda kanser riski benzerdir (KD 3) [19-23].

Tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğu (% 82-91) soliddir [8,11,13,15,24]. Mayo kliniğinde yapılan bir çalışmada malignite nedeniyle opere edilen 360 ardışık piyesten % 88'i solid veya minimal kistik (% 5'in altında kist oranı), % 9'u <% 50 kistik ve sadece % 3'ü % 50'den fazla kistik saptanmıştır [25]. Bu nedenle parsiyel kistik tiroid nodülleri için İİAB kararı farklı US bulguları da göz önüne alınarak verilmelidir. Bu bulgular özetle; solid komponentin ekzantrik yerleşimi, komponentlerde oluşan ani açılanmalar ve mikrokalsifikasyonların olması olarak sayılabilir. Bazı tiroid kanserlerinin sonografik görünüşleri ve kısmen kistik nodüllerin getirdiği zorluklar göz önüne alındığında, bazı yazarlar, sonografik özelliklerin kümeleştirilmesi temelli risk sınıflamasını önermişlerdir (Tablo 4) [26-28].

ATA kılavuzlarının yanısıra US özelliklere göre yapılan gruplamalarla oluşturulan ve birbirleriyle oldukça benzerlik ihtiva eden AACE/ACE/AME'nin, İngiliz Tiroid Birliği'nin (BTA) Kim Sınıflaması gibi US değerlendirme yaklaşımları bulunmaktadır. Bir kistin büyük ve semptomatik olması durumunda, etanol ablasyonu olan ya da olmayan aspirasyon terapötik girişim olarak düşünülebilir. Eğer aspirasyon yapılırsa sitoloji yapılmalıdır. Tiroid nodülleri tespit edildiğinde anterior servikal lenf nodu kompartmanlarının (merkezi ve lateral) sonografik olarak değerlendirilmesi gerekir. US, tiroid kanseri için sonografik olarak şüpheli servikal lenf düğümlerini tespit ederse (Tablo 5), şüpheli lenf nodunun İİAB'si yapılmalıdır.

Tiroid nodüllerinde İİAB

İİAB, klinik endikasyonun varlığında tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde seçilen prosedürdür (Güçlü öneri, Yüksek düzey kanıt). İİAB, tiroid nodüllerini değerlendirmek için en doğru ve maliyet-etkin yöntemdir. US rehberliğinde yapılan İİAB, palpasyon ile yapılan İİAB ile karşılaştırıldığında hem tanı ölçütleri hem de yanlış negatif sitoloji oranlarını daha düşük saptanmıştır [29, 30]. Bu nedenle, tanısız olmayan bir sitoloji (>%25-%50 kistik bileşene sahip nodüller) veya örnekleme hatası (palpe edilemeyen veya posteriora yerleşmiş nodüller) ihtimali yüksek nodüller için US rehberliğinde İİAB tercih edilmelidir [31]. AACE/ACE/AME kılavuzları ise tüm İİAB'lerin US eşliğinde yapılmasını önermektedir (KD 2, Derece A). ATA kılavuzlarında ise tanı amaçlı US'de saptanan solid yapıdaki nodül palpasyonla da saptanıyorsa İİAB'nin palpasyon veya US rehberliği kullanılarak yapılabileceğini belirtmektedir.

Yüksek kuşku US bulguları olan en büyük boyutu 1 cm'den büyük olan nodüllerde (Güçlü öneri, Orta düzey kanıt), orta derece kuşku US bulguları olan en büyük boyutu 1 cm'den büyük olan nodüllerde (Güçlü öneri, Düşük düzey kanıt), düşük derece kuşku US bulguları olan en büyük boyutu 1,5 cm'den büyük olan nodüllerde (Zayıf öneri, Düşük düzey kanıtlar) tanısız İİAB önerilmektedir (Tablo 4). Çok düşük derece kuşku US bulguları olan (süngerimsi gibi) nodüllerde ise, en büyük boyut 2 cm'den büyük saptandığında (Zayıf öneri, Orta düzey kanıt), tanısız İİAB düşünülebilir. İİAB yapmaksızın takip etmek de bir seçenek olabilir. Bu gruptaki <5 mm nodüllerde mutlak İİAB yerine US ile takip daha uygundur. Yukarıdaki kriterleri karşılamayan nodüller (Güçlü öneri, Orta düzey kanıt), tamamen kistik olan nodüller (Güçlü öneri, Orta düzey kanıt) için İİAB gerekli değildir (Tablo 4).

Patolojik lenf nodları ya da ekstratiroidal yayılım ile birlikte şüpheli US bulguları mevcut olduğunda, ≤5-10 mm çaplı nodüllerde de İİAB düşünülmelidir. İİAB, hastanın kişisel ya da aile öyküsü olan veya tiroid kanseri şüphesi bulunan klinik veya görüntüleme bulguları olan durumlarda da uygundur. Yine henüz şüpheli US ve/veya klinik bulguları olmayan, ancak iyi huylu bir görünüme de sahip olmayan 10 mm'den büyük nodüller için de İİAB endikasyonu vardır.

Tablo 4: US bulguları, tahmini malignite riski ve İİAB için tiroid nodülleri kılavuzu (ATA kılavuzlarına göre)

Ultrasonografik desen	Ultrasonografi özellikleri	Tahmini malignite riski (%)	İİAB için sınır değer (en büyük boyut)
Yüksek şüphe	Solid hipoeoik nodül veya parsiyel kistik bir nodülün solid hipoeoik komponenti ile birlikte şunlardan bir veya birkaçı: Düzensiz sınırlar (mikroböle, infiltratif), mikrokalsifikasyonlar, boy enden daha uzun şekil, kenar kalsifikasyonları ile birlikte küçük ekstrasiv yumuşak doku bileşeni, ekstratiroidal uzanım bulgusu	70-90	>1 cm İİAB öner
Orta derece şüphe	Mikrokalsifikasyonsuz düzenli sınırları olan hipoeoik solid nodül, boy enden daha uzun şekil, ekstratiroidal uzanım bulgusu	10-20	>1 cm İİAB öner
Düşük şüphe	Mikrokalsifikasyon, düzensiz sınır, boy enden daha uzun şekil ve ekstratiroidal uzanım bulgusu olmaksızın izoekoik ve hipoeoik solid nodül veya ekzantrik solid alanlara sahip parsiyel kistik nodül	5-10	>1,5 cm İİAB öner
Çok düşük şüphe	Düşük, orta veya yüksek şüphe örneklerinde tarif edilen sonografik özelliklere sahip olmayan süngerimsi veya parsiyel kistik nodüller	<3	>2 cm İİAB düşün, İİAB yapmaksızın takip de mümkün
Benign	Pür kistik nodül (solid komponent olmadan)	<1	İİAB önerilmez

Tablo 5: Lenf nodlarında malign tutulum düşündürülen US özellikleri

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Mikrokalsifikasyonlar	5-69	93-100
Kistik görünüm	10-34	91-100
Periferel vaskülarite	40-86	57-93
Hiperekojenite	30-87	43-95
Yuvarlak şekil	37	70

Tiroid nodüllü hastalarda İİAB, sitoloji yorumu

ATA'ya göre tiroid nodülü İİAB sitolojisi, Bethesda sistemindeki tanısal gruplar kullanılarak bildirilmelidir (Güçlü öneri, Orta düzey kanıt). Bethesda sistemini kullanarak sınıflandırma, aynı terminolojiyle konuşmayı ve malignite riskinin daha iyi aktarılmasını sağlamıştır. AACE/ACE/AME ise sonuçların beş grupta incelendiği ve belirsiz sitoloji grubunun iki subgrubta incelendiği sınıflamayı önermektedir (KD 2, Derece A) (Tablo 6).

ATA kılavuzları birinci gruptaki tanısal olmayan İİAB'ler ile ilgili; US rehberliğinde tekrar İİAB ve yerinde sitolojik inceleme önermektedir (Güçlü öneri, Orta düzey kanıt), tekrarlayan İİAB'ye rağmen tanı konulamayan nodüllerde US'de yüksek şüphe olmaması durumunda yakın takip ya da histopatolojik tanı için cerrahi önerilmektedir (Zayıf öneri, Düşük düzey kanıt) ve bu grupta US'de yüksek şüphe varlığı, US takiplerinde iki boyutta % 20'den fazla büyüme ve klinik risk faktörleri varlığında cerrahi önermektedir (Zayıf öneri, Düşük düzey kanıt).

ATA kılavuzlarında yalancı pozitif yorumlamayı önlemek için tekrar İİAB'nin ilk İİAB'den sonra 3 aydan daha kısa bir sürede yapılmaması önerilmektedir [32].

İkinci gruptaki hastalarda yani benign sitolojiye sahip nodüllerde başka tanısal uygulamalar veya tedavi yaklaşımları gerekli değildir (Güçlü öneri, Yüksek düzey kanıtlar). Literatürde benign sitolojiye sahip nodüller incelendiğinde >4 cm nodüllerde malignitenin kesin olarak ekartasyonu belirsizliğini korumaktadır. Bu hasta grubunda daha küçük boyutlu nodüllerden farklı tedavi yaklaşımları izlenebilir (KD 3) [33,34].

Bir sitoloji sonucu primer tiroid kanseri için tanısal ise, cerrahi genellikle önerilir. (Güçlü öneri, Orta düzey kanıt). Malign sitoloji sonucuna rağmen cerrahi tedavinin ertelenebileceği durumlar şu şekilde sıralanabilir; çok düşük riskli tümöre sahip hastalar (metastazsız ve lokal invazyonsuz ve sitolojik olarak agresif hastalık belirtileri taşımayan papiller mikrokarsinomlar), komorbid hastalıklar sebebiyle yüksek cerrahi riski taşıyan hastalar, nisbeten kısa yaşam beklentisi olan hastalar (ciddi kardiyopulmoner hastalıklar, başka maligniteler, ileri yaş vs.), tiroid cerrahisine göre öncelenmesi gereken başka medikal ya da cerrahi patolojik durumları olan hastalar.

Üçüncü gruptaki hastalar karar vermenin oldukça karmaşık olduğu hasta grubunu içerir. ATA kılavuzları AUS / FLUS (follicular lesion of unknown significance) sitolojisine sahip nodüller için, klinik ve sonografik özelliklerin değerlendirilmesinden sonra, takip ya da tanı amaçlı cerrahi şeklinde bir strateji ile doğrudan ilerleme yerine malignite risk değerlendirmesini desteklemek için tekrar İİAB ya da moleküler test uygulamalarını önermektedir (Zayıf öneri, Orta düzey kanıt). Önerinin devamında da tekrarlayan İİAB, moleküler test ya da her ikisi birden gerçekleştirilmez ya da sonuç alınmazsa, klinik risk faktörleri, US özellikleri ve hasta tercihine bağlı olarak takip ya da tanı amaçlı cerrahi yapılabileceği belirtilmektedir (Güçlü öneri, Düşük düzey kanıt).

ATA kılavuzlarında dördüncü gruptaki hastalara tanı amaçlı cerrahi eksizyon önerilmekle birlikte klinik ve sonografik özelliklerin değerlendirilmesinden sonra, malignite riskini değerlendirmede moleküler testlerin kullanılabilirliği (Zayıf öneri, Orta düzey kanıt) ve moleküler test uygulanmadığı durumlarda cerrahinin tercih edilmesi gereken seçenek olduğu belirtilmektedir (Güçlü öneri, Düşük düzey kanıtlar).

Bethesda sisteminin beşinci grubunda yer alan sitolojiye sahip hastalarda ATA kılavuzları; sitoloji papiller karsinom için kuşku olarak rapor ediliyorsa, klinik risk faktörlerine, US özelliklerine, hastanın tercihine ve moleküler testin sonuçlarına (uygulanmışsa) bağlı olarak malign sitolojinin cerrahi tedavisi gibi yaklaşılmasını önermektedir (Güçlü öneri, Düşük düzey kanıtlar).

İİAB sonuçları öncelikle hastalarda tedavinin medikal mi yoksa cerrahi mi olacağına karar vermede en önemli belirleyicilerden birisidir. Cerrahi tedavilerin merkezine İİAB sitolojik sonuçlarının yerleştirilmesi ile birlikte yapılan cerrahi sayılarında azalma ve tiroidektomi piyeslerinde malignite oranlarında artış saptanmıştır (KD 3) [35]. Bethesda gruplarından belirsiz sitolojiye sahip soliter nodüllerde uygulanacak başlangıç cerrahi yaklaşımı tiroid lobektomi şeklinde önerilmektedir. Bu yaklaşımda, klinik veya sonografik özelliklere, hasta tercihine ve/veya gerçekleştirildiğinde moleküler teste göre modifikasyon yapılabilir (Güçlü öneri, Orta düzey kanıt). Sitolojik olarak malignite şüphesi olanlarda, sonografik olarak şüpheli bulguları taşıyanlarda, büyük nodüllerde (> 4 cm), ailesel tiroid kanserine ya da radyasyona maruz kalma öyküsü bulunan hastalarda total tiroidektomi yapılabilir (Güçlü öneri, Orta düzey kanıt). Bilateral nodüler hastalığı olan belirsiz sitolojiye sahip nodüllerde; anlamlı tıbbi komorbiditeleri olan hastalarda, kontralateral lobda gelecekteki bir ameliyat yapılması olasılığını istemeyen hastalarda, total ya da totale yakın tiroidektomi uygulanabilir. Bu hasta grubunda da belirsiz sitolojiye sahip nodülün histopatolojik incelemesi malignite lehine gelirse tamamlayıcı tiroidektomi önerilmektedir (Zayıf öneri, Düşük düzey kanıtlar).

ATA kılavuzlarında multipl nodüller için; birden fazla tiroid nodülü olan hastalar, > 1 cm soliter nodül olan hastalarla aynı şekilde değerlendirilmelidir, ancak > 1 cm olan her nodül, bağımsız bir malignite riski taşıyor ve bu nedenle çoklu nodüller İİAB gerektirir ifadesi yer almaktadır (Güçlü öneri, Orta düzey kanıt). İİAB için sonografik paternler göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 6: Tiroid sitopatolojilerinde ATA ve AACE/ACE/AME göre değerlendirme sistemleri

ATA	AACE/ACE/AME	Açıklama	Beklenen malignite riski (%)
Bethesda 1	Thyroid 1	Tanısal olmayan	1-4
Bethesda 2	Thyroid 2	Benign	0-3
Bethesda 3	Thyroid 3	Belirsiz öneme sahip atipi ya da belirsiz öneme sahip foliküler lezyon	5-15
Bethesda 4	Thyroid 3	Foliküler neoplazm ya da FN şüphesi	15-30
Bethesda 5	Thyroid 4	Malignite için şüpheli	60-75
Bethesda 6	Thyroid 5	Malign	97-99

Takipler

Benign İİAB'ye sahip olup US olarak yüksek şüphe taşıyan nodülü olan hastalarda kılavuz yıllık US ve İİAB takibi önermektedir (Güçlü öneri, Orta düzey kanıt). Bu grupta US olarak düşük ve orta şüphe taşıyan nodülü olan hastalar 12-24 ay aralıklarla US takibine alınabilirler. Takiplerde boyutta artış (iki farklı çapta >%20 artış ya da hacimsel olarak %50 artış) ya da yeni şüpheli nodül oluşumu saptanırsa tekrar İİAB uygulanmalıdır (Zayıf öneri, Düşük düzey kanıt). İki kez İİAB uygulanmış ve benign sitolojik sonuç elde edilmiş nodüle sahip hastalarda US takibi gerekli değildir (Güçlü öneri, Orta düzey kanıt).

Sonuç

Tiroid nodüllerine yaklaşımda uluslararası alanda kabul görmüş kılavuzlara göre hareket etmek oldukça önemlidir. Gereksiz cerrahi uygulamaların önüne geçmek ve yetersiz tedaviyi engellemek ancak bu yolla mümkün olacaktır. Kılavuzlar takip edilirken hastanın kendisine ait faktörler de mutlaka gözönüne alınmalıdır. Tiroid cerrahisi ile ilgilenen cerrahların ATA ve AACE/ACE/AME gibi kuruluşlarının belirli aralıklarla yaptıkları uzlaşma toplantılarında alınan kararları takip etmeleri ve kendi bilgilerini güncellemeleri tiroid nodüllerinin tanı ve tedavisinde tüm dünyayla aynı yaklaşımın benimsenmesini sağlayacaktır.

Kaynakça

- Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968; 69: 537-40.
- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7: 481-93.
- Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140: 317-22.
- Bryan R, Haugen, Erik K, Alexander, Keith C, Bible, Gerard M, Doherty, Susan J, Mandel, Yuri E, Nikiforov, et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2015; 26: 1.
- Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P; AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. 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.
- 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.
- Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001; 11: 2411-24.
- Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, Jung HK, Choi JS, Kim BM, Kim EK. 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.
- Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, Kim J, Kim HS, Byun JS, Lee DH. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study. *Radiology* 2008; 247: 762-70.
- Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, Son EJ, Kim EK. Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? *Radiology* 2010; 255: 260-9.
- Salmaslioglu A, Erbil Y, Dural C, Issever H, Kapran Y, Ozarmagan S, Tezelman S. Predictive value of sonographic features in preoperative evaluation of malignant thyroid nodules in a multinodular goiter. *World J Surg* 2008; 32: 1948-54.
- Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. Risk of malignancy

- in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1941-6.
- Gul K, Ersoy R, Dirikoc A, Korukluoglu B, Ersoy PE, Aydin R, Ugras SN, Belenli OK, Cakir B. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: comparison of ultrasonographic, cytological, and histopathological findings. *Endocrine* 2009; 36: 464-72.
 - Cappelli C, Pirola I, Cumetti D, Micheletti L, Tironi A, Gandossi E, Martino E, Cherubini L, Agosti B, Castellano M, Mattanza C, Rosei EA. Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology? *Clin Endocrinol* 2005; 63: 689-93.
 - Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, Orcutt J, Moore FD Jr, Larsen PR, Marqusee E, Alexander EK. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3411-7.
 - Campanella P, Ianni F, Rota CA, Corsello SM, Pontecorvi A. 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: 203-11.
 - Brito JP, Gionfriddo MR, Al NA, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, Callstrom M, Elraiyah TA, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH, Morris JC, Montori VM. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1253-63.
 - Jeh SK, Jung SL, Kim BS, Lee YS. Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor. *Korean J Radiol* 2007; 8: 192-7.
 - Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1941-6.
 - Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1748-51.
 - Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation multicenter retrospective study. *Radiology* 2008; 247: 762-70.
 - Kim EK, Park CS, Chung WY, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 687-91.
 - Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E, et al. Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4644-8.
 - Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Ultrasonography-guided fineneedle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 21-8.
 - Henrichsen TL, Reading CC, Charboneau JW, Donovan DJ, Sebo TJ, Hay ID. Cystic change in thyroid carcinoma: prevalence and estimated volume in 360 carcinomas. *J Clin Ultrasound* 2010; 38: 361-6.
 - Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, Dominguez M. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1748-51.
 - Tae HJ, Lim DJ, Baek KH, Park WC, Lee YS, Choi JE, Lee JM, Kang MI, Cha BY, Son HY, Lee KW, Kang SK. Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules. *Thyroid* 2007; 17: 461-6.
 - Shimura H, Haraguchi K, Hiejima Y, Fukunari N, Fujimoto Y, Katagiri M, Koyanagi N, Kurita T, Miyakawa M, Miyamoto Y, Suzuki N, Suzuki S, Kanbe M, Kato Y, Murakami T, Tohno E, Tsunoda-Shimizu H, Yamada K, Ueno E, Kobayashi K, Kobayashi T, Yokozawa T, Kitaoka M. Distinct diagnostic criteria for ultrasonographic examination of papillary thyroid carcinoma: a multicenter study. *Thyroid* 2005; 15: 251-8.
 - Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8: 15-21.
 - Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid* 1998; 8: 283-9.
 - Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4924-7.

32. Layfield LJ, Abrams J, Cochand-Priollet B, Evans D, Gharib H, Greenspan F, Henry M, LiVolsi V, Merino M, Michael CW, Wang H, Wells SA. 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: 442-8.
33. Puñales MK, da Rocha AP, Meotti C, Gross JL, Maia AL. Clinical and oncological features of children and young adults with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Thyroid* 2008; 18: 1261-8.
34. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8: 989-95.
35. Hamberger B, Gharib H, Melton LJ 3rd, Goellner JR, Zinsmeister AR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: impact on thyroid practice and cost of care. *Am J Med* 1982; 73: 381-4.