

The Management of Thyroid Nodules

Tiroid Nodüllerine Yaklaşım

Review
Derleme

Bülent Ulusoy

Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Abstract

Thyroid nodules are extremely common and are detected in 3%–7% of the general population by palpation and in 70% of the population by ultrasonography (USG). Approximately 5%–15% of these nodules are malignant. Therefore, in nodule examination, our primary aim is to detect malignant nodules. Besides the medical history and the findings of the physical examination, USG and fine-needle aspiration biopsy (FNAB) are the most commonly used methods to examine these nodules. Ultrasound-guided FNAB and on-site assessment of FNA specimens are suggested to decrease false negative and

non-diagnostic test results. FNAB results in the “atypia of undetermined significance” group is challenging in the follow-up or treatment of the nodule. In this group, to differentiate the malignant nodules, other developing methods, such as analyzing molecular genetic markers, protein markers, and elastography, are generally studied. However, these methods are not used in a routine nodule examination because of cost-benefit analysis.

Keywords: Thyroid nodule, fine-needle aspiration biopsy, ultrasonography, thyroid cancer

Özet

Tiroid nodülleri sık rastlanan sorunlardan biridir. Palpasyonla %3-7 ultrasonografi (USG) ile ise %70 oranında görülmektedir. Bu nodüllerin yaklaşık olarak %5-15'i malign karakterdedir. Dolayısıyla tiroid nodüllerinin değerlendirilmesindeki primer amaç malign olanları tespit etmektir. Anamnez ve fizik muayene bulgularına ek olarak bu konuda en fazla USG ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) kullanılmaktadır. Yanlış negatiflik oranı ve nondiagnostik sonuç oranı daha düşük olduğu için İİAB'nin USG eşliğinde yapılması ve hasta başı sitolojik değerlendirme önerilmektedir. Nodül takip ve

tedavisinde İİAB sonucu önemi belirsiz atipi olan grupta problem yaşanmaktadır. Bu grupta malign olanların ayırt edilmesi için moleküler genetik belirteçler, protein belirteçleri ve elastografi gibi gelişmekte olan yöntemlerle çalışmalar yapılmaktadır. Ancak şu an için maliyet de dikkate alındığında rutin klinik kullanımda yer almamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid nodülü, ince iğne aspirasyon biyopsisi, ultrasonografi, tiroid kanseri

Giriş

Tiroid nodülleri, tiroid glandında yerleşen radyolojik olarak çevre tiroid parakiminden ayrılabilen lezyonlar olarak tanımlanmıştır (1). Fizik muayene esnasında veya diğer hastalıklar için yapılan tetkikler esnasında (ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografi (PET) gibi) tespit edilebilir. Rastlantsal olarak tespit edilen bu ikinci grup çoğunlukla asemptomatik olup “tiroid insidentaloma” olarak adlandırılmaktadır (2).

Tiroid nodülleri sık karşılaşılan klinik sorunlardan biridir. İyot alımının yeterli olduğu bölgelerde yaşayan kadınlarda yaklaşık olarak %5, erkeklerde ise yaklaşık %1 oranında palpabl nodüllere rastlanıldığı rapor edilmiştir. Klinik olarak tiroid hastalığı olmayan bireylerin otopsilerinde 1 cm'den büyük nodüllerin sıklığı %50 olarak bildirilmiştir. Ultrasonografi palpasyondan daha duyarlı olup özellikle yüksek rezolüsyonlu USG cihazlarının kullanımıyla yetişkin popülasyonda USG ile saptanan nodül prevalansı yaklaşık olarak %70 oranına yükselmiştir (1-3). Tiroid

insidentalomalari ile ilgili bir derlemede yaklaşık olarak %67'sinin USG, %16'sının BT ve MRG, %9.4'nün karotis doppler USG ve %2-3'nün ise PET veya pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ile görüntüleme esnasında saptandığı bildirilmiştir (4).

Tiroid nodülleri kadınlarda erkeklerden 4 kat daha fazla görülmekte olup prevalansı yaş ve düşük iyot alımıyla artış göstermektedir. Kadınlarda daha sık görülmesi muhtemelen östrojen ve progesteronun etkileriyle açıklanabilir. Erkeklerde kanser riski daha yüksektir. İyonize radyasyon maruziyetinin yılda %2 tiroid nodülü gelişimine neden olduğu ve 15-20 yılda bu oranın pik yaptığı bildirilmiştir (2, 5).

Tiroid nodüllerinin çoğunluğu asemptomatiktir. Yaş, cinsiyet, radyasyona maruziyet öyküsü ve aile öyküsü gibi faktörlere bağlı olarak bu nodüllerin sadece %5-15'i maligndir. Dolayısıyla gereksiz ameliyatlardan ve bunlara bağlı komplikasyonlardan sakınmak için değerlendirmede önemli olan nokta bu nodüllerden tiroid disfonksiyonuna ne-



Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Bülent Ulusoy
E-mail: ulusoybulent@hotmail.com

Received Date/Geliş Tarihi: 14.03.2015

Accepted Date/Kabul Tarihi: 05.08.2015

© Copyright 2015 by Official Journal of the Turkish Society of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery Available online at www.turkarchotorhinolaryngol.org © Telif Hakkı 2015 Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği Makale metnine www.turkarchotorhinolaryngol.org web sayfasından ulaşılabilir.
DOI: 10.5152/tao.2015.1014

den olanların, bası semptomu oluşturanların ve malignite riski taşıyanların tespit edilerek tedavi edilmesidir. USG bulguları ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonuçları tiroid nodülünün cerrahi tedavi gerektirip gerektirmeyeceği konusundaki kararı vermede bize yardımcı olacak en önemli iki faktördür. Ayrıca moleküler genetik belirteç analizlerinin İİAB sonuçlarının doğruluğunu artırmak için kullanılabileceği bildirilmiştir (1-3).

Anamnez ve Fizik Muayene

Tiroid nodüllerinin etiolojisinde benign nedenler olabildiği gibi çok agresif seyreden malign durumlar da bulunmaktadır (Tablo 1). Bu nedenle anamnez ve fizik muayene özellikle malignite düşündürülen özelliklerin tespit edilmesine odaklanmalıdır (2, 6). Genellikle hastalar boyunda palpabl büyük bir nodül ile veya diğer nedenlerle yapılan tetkikler esnasında rastlantısal olarak saptanan nodül ile başvururlar (3). Fizik muayenede tek nodül palpe edilen hastaların %50-60'ında USG ile birden fazla nodül belirlenmektedir. Ultrasonografi ile saptanan nodüllerin sadece %5'i palpe edilebilir (5). Dominant tek nodül veya soliter nodülün (%2.7-30) malignite olasılığı multinoduler glanddaki tek nodülden (%1.4-10) daha fazladır. Fakat, tek soliter nodül içeren bir glanddaki total malignite riski multinodüler glanddaki (her bir nodüle ait risklerin toplamı sonucunda) malignite riski ile yaklaşık olarak aynıdır (3-5). Pozitron emisyon tomografi görüntülemesinde rastlantısal olarak saptanan nodüllerin oranı %1-2'dir. Ancak, bu nodüllerin malignite riski %27 gibi yüksek bir orandadır. Dolayısıyla bu nodüllerin hemen değerlendirilmesi çok önemlidir (2).

Anamnez ve fizik muayenede malignite olasılığını artıran önemli faktörler şunlardır:

- Daha önceden baş-boyun bölgesine radyasyon maruziyeti
- Kemik iliği transplantasyonu için total vücut irradyasyonu yapılması
- Nodülde hızlı büyüme, disfaji ve disfoni şikayeti
- Erkek cinsiyet
- 20 yaş altı ve 70 yaş üstü
- Ailede medüller tiroid kanser veya multiple endokrin neoplazi öyküsü
- Ailede diferansiye tiroid kanser öyküsü
- 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 paralizisi tespit edilmesidir (2, 3, 7).

Tiroid hastalıklarında aile öyküsü mutlaka araştırılmalıdır. Ailesel medüller tiroid kanser (kalsitonin üreten C hücrelerinden kaynaklanır) ve ailesel nonmedüller tiroid kanser (folliküler hücrelerden köken alır) nadir fakat önemli ailesel tiroid sendromlarıdır. Ebeveynde veya bir kardeşte papiller tiroid kanser öyküsü olması hastada papiller tiroid kanser gelişme riskini sırasıyla 3 ve 6 kat artırır. Ailesel medüller tiroid kanser, multipl endokrin neoplazi (MEN) II-A (feokromasitoma, medüller tiroid kanser ve primer hiperparatiroidizm) ve II-B'nin (feokromasitoma,

Tablo 1. Tiroid nodülü nedenleri

Benign nodüler guatr
Kronik lenfositik tiroidit
Kistler
Folliküler adenoma
Subakut tiroidit
Papiller karsinom
Folliküler karsinom
Hurthle hücreli karsinom
Medüller karsinom
Anaplastik karsinom
Primer tiroid lenfoması
Metastatik tümörler

medüller tiroid kanser, marfanoid görünüm, mukozal ve sindirim sisteminde nörofibromatozis) bir parçası olarak görülebilir. Folliküler hücrelerden köken alan ailesel tiroid kanserleri izole olarak görülebildiği gibi Cowden hastalığı (otozomal dominant geçişli; cilt, oral mukoza, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi ve genitoüriner sistemde hamartomöz neoplazmlar, meme ve tiroid kanserleri), Carney kompleksi (otozomal dominant; kardiak ve kutanöz miksomalar, cilt pigmentasyonu, endokrin ve diğer orjinli maligniteler), Werney sendromu (erken yaşlanmayla karakterizedir) ve Familial polipozis gibi bazı sendromlarla birlikte de görülebildiği bildirilmiştir (2).

Raza ve ark. (8) yaptıkları çalışmada, servikal 2-5. bölgelerde 1 cm'den büyük tek veya multipl lenfadenopati veya vokal kord paralizisi tespit edilmesinin nodülün malign olduğunu göstermesi açısından pozitif prediktif değerinin %100 olduğunu bildirmiştir. Vokal kord paralizisini tespit etmede hastaların sadece sesinin değerlendirilmesi yeterli değildir. Hanna ve ark. (9) sadece ses değerlendirildiğinde kord vokal paralizisini tespit etmek açısından pozitif prediktif değerinin %55 olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle tiroid nodülü olan hastalarda başlangıçta tam bir baş-boyun muayenesi ile birlikte kord vokal hareketlerinin iyi değerlendirilmesi son derece önemlidir.

Tanı Testleri

Tiroid nodülü ile başvuran bir hastanın değerlendirmesinde kullanılabilecek birçok inceleme yöntemi mevcuttur. Tiroid stimulan hormon ölçümü, USG ve gereken hastalarda İİAB en önemli ve temel inceleme yöntemleridir. Bunun dışında sintigrafi, genetik testler (BRAF, RAS gibi), immünohistokimyasal testler (galektin-3 gibi), elastografi, MRG, BT ve PET görüntüleme gibi ek tanı araçları da bulunmaktadır (2).

Kan Tetkikleri

Tiroid nodülü tespit edilen bir hastada nodül fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla ilk olarak tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyine bakılır. Eğer TSH düzeyi düşük ise hipertiroidi durumunu daha iyi değerlendirmek için total veya serbest

tiroksin (T4) ve total triiyodotronin (T3) düzeylerine bakılır. Bu durum soliter tiroid nodülü olan hastaların yaklaşık olarak %10'unda görülür ve benign hiperfonksiyon gösteren bir adenomu düşündürür (3). Tiroid stimulan hormon düzeyi düşük bulunan hastalarda, nodülün fonksiyonunu değerlendirmek için Teknesyum 99-m perteknetat veya İyot-123 ile tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. Hiperfonksiyon gösteren bir nodül (sıcak nodül) nadiren malignite barındırdığı için sitolojik değerlendirme gerekli değildir (1, 2, 6). Sintigrafide soğuk veya ılık nodül tespit edilirse USG yapılır ve şüpheli bulgular varlığında İİAB önerilir (1, 5). Yüksek serum TSH düzeyinin (üst sınıra yakın olanlarda dahil olmak üzere) tiroid nodülündeki artmış malignite riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (1). Nodül bulunan bir hastada serum TSH düzeyi normal veya yüksek bulunursa ve USG'de şüpheli bulgular varsa İİAB yapılması önerilmektedir (1, 5). Tiroid nodüllerinde rutin kalsitonin ölçümü tartışmalı olup ailesel medüller tiroid karsinomu, MEN II-A veya B, feokromasitoma veya hiperparatiroidizm öyküsü olanlarda istenmelidir. Serum kalsitonin düzeyi tek başına benign-malign ayırımı yapma konusunda yeterli değildir (3, 5). Serum kalsitonin düzeyi (stimülasyon yapılmaması durumunda) 100pg/mL'den yüksek ise medüller kanser olasılığı vardır (1).

Tiroglobulin ve tiroid antikorları nodül değerlendirilmesinde kullanılmamaktadır. Tiroglobulin düzeyi papiller tiroid kanserlerinin izleminde kullanılır (1-3, 5).

Tiroid Ultrasonografisi

Tiroid nodüllerinin saptanmasında ve değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan önemli bir görüntüleme yöntemidir. Nodülün çapı, sayısı, lokalizasyonu, solid/kistik ayırımı, santral veya lateral boyun bölgesindeki eşlik eden lenfadenopatiler, tiroid volümünün belirlenmesi ve tiroid parenkimindeki değişiklikler hakkında bilgi veren non-invaziv, kolay ulaşılabilen ve ucuz bir yöntemdir. Dezavantajları olarak kullanılan aygıtta ve uygulayıcıya bağımlılığı, retrosternal guatrların görüntülenememesi ve malignite için kesin ölçütlerin olmaması sayılabilir. Günümüzde kullanılan USG cihazları ile 2-3 mm'lik nodüller bile tespit edilebilmektedir. Burada önemli olan konu hangi nodülün klinik olarak daha ileri tetkiklerle incelenmesi gerektiğinin belirlenmesidir (2, 3, 5, 6).

Tiroid nodülünde USG ile tespit edilen bazı özelliklerin malignite olasılığını artırdığı bildirilmiştir. Normal tiroid parankimi ile karşılaştırıldığında nodülün hipoekojen olması, nodül içi kanlanmanın artmış olması, düzensiz sınır, çevre dokuya invazyon, mikrokalsifikasyon varlığı, kalın düzensiz halo veya halo yokluğu, nodülün boyunun genişliğinden büyük olması, boyunda lenfadenopati varlığı gibi özellikler malignite açısından risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (1-3, 5, 6, 10, 11). Tüm malign nodülleri tanımlamak için şüpheli servikal lenfadenopati dışındaki ultrasonografik bulguların duyarlılığı ve özgüllüğü yeterli değildir (Tablo 2) (1, 8). Bununla beraber bazı özelliklerin kombinasyonu malignensi açısından yüksek prediktif değere sahiptir. Hipoekoik görünüm ve diğer şüpheli bulgulardan birinin birlikte bulunduğu

Tablo 2. Nodüldeki şüpheli ultrasonografi bulgularının duyarlılık ve özgüllüğü^a

Şüpheli ultrasonografi bulgusu	Ortalama duyarlılık %	Ortalama özgüllük %
Mikrokalsifikasyon	52	83
Halo yokluğu	66	54
Düzensiz sınır	55	79
Hipoekojenite	81	53
Nodül içi artmış kanlanma	67	81

a: (3)

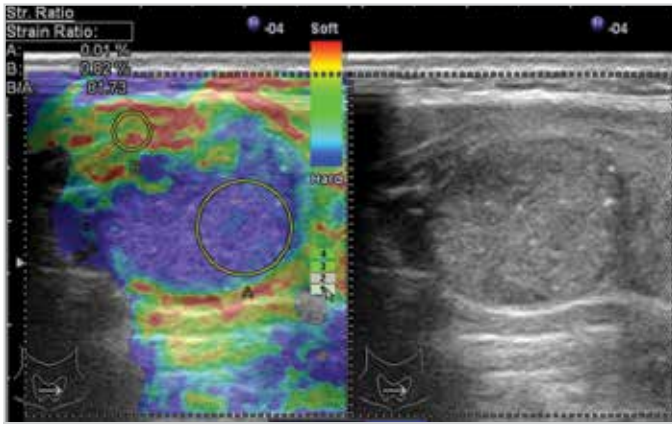
nodüller daha ileri sitolojik inceleme gerektiren nodüllerdir (1, 2). Yapılan başka bir çalışmada ise eş zamanlı olarak yaşın 39 veya üzeri olması, sınır düzensizliği, mikrokalsifikasyon ve nodülün 2 cm'den büyük olmasının %81.7 doğrulukla maligniteyi tahmin ettiği bildirilmiştir (11). Spongiform görünümün (nodülün %50'den fazlasında multipl mikrokistlerin agregasyonunun görülmesi olarak tanımlanmakta) nodülün benign olduğunu göstermedeki spesifitesi %99.7 olarak malignite açısından negatif tahmin değeri ise %98.5 olarak bildirilmiştir. Saf tiroid kistlerinin (tüm nodüllerin %2'sinden azını oluşturur) malign olma olasılığı son derece düşüktür (1, 2). Şüpheli USG bulguları varlığında 1cm'den küçük nodül ile daha büyük nodülün malignite olasılığı benzerdir. Tiroid kapsülü, peritiroid kaslar ve rekürren larengeal sinirin tutulumuna yol açan kapsül dışı yayılımın tespit edilmesi malignite açısından güçlü göstergelerdir (2).

Papiller tiroid kanserinde USG'de genellikle solid veya büyük bölümü solid, hipoekoik, infiltratif ve artmış nodül içi kanlanma gibi bulgular tespit edilir. Ayrıca, mikrokalsifikasyon varlığı papiller tiroid kanseri için yüksek oranda spesifiktir. Aksine folliküler kanserde sıklıkla mikrokalsifikasyonun eşlik etmediği izoekoik/hiperekoik, kalın ve düzensiz halo bulguları saptanmaktadır (1).

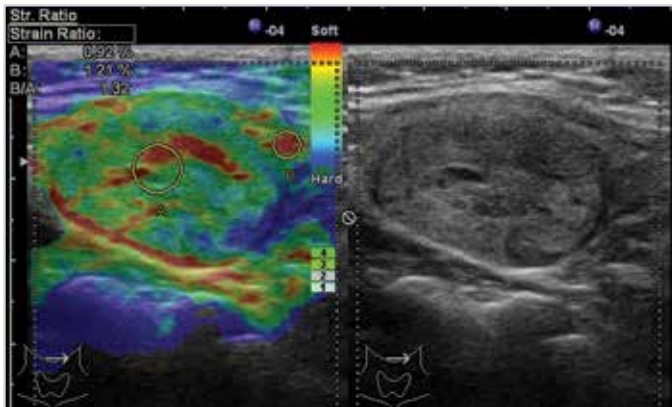
Ayrıca USG multinodüler guatrdaki biyopsi için uygun nodülün seçiminde ve nodül içerisinde nereden İİAB yapılacağını gösterme konusunda da faydalıdır.

Elastografi

Elastografi, tiroid nodüllerinin malignite potansiyelini belirlemede yeni geliştirilen umut veren bir yöntemdir (Resim 1, 2: US elastografik incelemeler Hitachi EUB 7500 elastosonografi kullanılarak yapıldı. Hitachi Medical Corporation 4-14-1; Soto-Kanda, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan). Elastografi, malignitenin bir göstergesi olan doku sertliğini değerlendirmede kullanılan bir tekniktir (12, 13). Elastografide kullanılan renk skalasında kırmızı en yüksek elastikiyeti mavi en sert içeriği gösterir. Renk skalası kalitatif bir yöntem olup kantitatif parametre olarak "strain index" ölçümü kullanılmaya başlanmıştır (13). Nodül büyüklüğü ve yerleşiminden bağımsız olarak tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde elastografinin özgüllüğünün (%96-100) ve duyarlılığının (%82-97) yüksek olduğunu bildiren çalışmalar



Resim 1. Malign nodül örneği; Gri Skala: İzo-hipoekoik, mikrokalsifikasyonlar içeriyor, Transvers/ Longitudinal aks oranı >0.5 Elastografi: Nodülün özellikle posterior kısmı koyu mavi izleniyor. Skor: 4. (Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Görüntü Arşivi).



Resim 2. Benign nodül örneği; Gri Skala: İzoekoik, Sınırları düzensiz, hipoeikoik ve düzgün halosu var, Transvers/ Longitudinal aks oranı <0.5 Elastografi: Nodülün geneli sarı-yeşil. Skor: 1-2. (Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Görüntü Arşivi).

olduğu gibi duyarlılığın %15.7-%98 ve özgüllüğünün %58.2-%100 arasında olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. Özellikle folliküler lezyonlarda ve İİAB sonucu belirsiz olarak bildirilen olgularda yararlı olabilir. Elastografinin değeri çepere kalsifiye nodüllerde, kistik lezyonlarda ve nodüllerin birleştiği multinodüler guatlarda azalmaktadır. Dezavantajları olarak tekniğin standardizasyonu konusundaki problemler, karotis pulsasyonundan etkilenebilmesi, uygulayan kişinin uyguladığı basıncın değişken olabilmesi, nodül çapı 3 cm'den büyükse nodüle yeterli basınç uygulanamaması gibi durumlar söylenebilir. Uygulayıcı bağımlılığının Shear Wave Elastografi için geçerli olmadığı bildirilmiştir. Elastografi için daha büyük ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç olmasına rağmen İİAB yapılacak nodülün seçilmesinde umut vadeden bir tanı yöntemidir (2, 5, 6, 12, 13).

Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisi tiroid bezini ve vücudun herhangi bir yerinde fonksiyon gösteren tiroid dokusunu görüntüleyen bir inceleme yöntemidir. Tiroid sintigrafisinde rutin olarak Teknesyum-99m ve İyot 123 kullanılırken bazı özel durumlarda İyot-131 kullanılır. Sintigrafi nodül büyüklüğünün ölçümünden ziyade nodülün

fonksiyonunu saptamak için kullanılabilir. Tiroid nodüllerinde sintigrafi dışında nodül fonksiyonu hakkında bilgi veren başka bir görüntüleme yöntemi yoktur. Günümüzde tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde sintigrafinin endikasyonu serum TSH düzeyi normalin altında olan hastalardır. Ayrıca multinodüler guatarda İİAB'den önce hipoaktif nodüllerin tespit edilmesinde de kullanılabilir. Tiroid nodülleri sintigrafik görünümüne göre sıcak, soğuk ve ılık nodül olarak adlandırılır (3, 5, 6).

Sıcak (hiperaktif) nodül, 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 (3, 5, 6).

Soğuk (hipoaktif) nodül, etraf dokuya göre aktivite tutulumu göstermeyen nodüllerdir ve tüm tiroid nodüllerinin %80-85'ini oluşturur. Soğuk nodüllerin yaklaşık olarak %10'u maligndir. Tiroid adenomları, kolloid ve dejeneratif nodüller, kistik ve nekrotik nodüller, enflamatuar değişiklikler ve tiroid kanserleri soğuk nodül niteliğindedir (3, 5).

Ilık (normoaktif) nodül, nodül dışı doku ile aynı oranda aktivite tutulumu gösteren nodüllerdir ve tiroid nodüllerinin %10'unu oluşturmaktadır. Ilık nodüller malignite riski açısından soğuk nodül gibi kabul edilir (5).

Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Tiroid nodüllerinin başlangıç değerlendirmesinde her iki yöntem de nadiren kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi, tiroid bezinin üç boyutlu görüntülenmesinde yardımcı olur. Bununla beraber, her iki yöntemin de substernal bölgeye uzanan çevre yapılar bası yapabildiği guatrların değerlendirilmesinde duyarlılığının %100 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca tiroid kanserlerinin çevre yapılar invazyonunun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Bilgisayarlı tomografide iyot içeren kontrast maddelerin kullanımının özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayanlarda kullanıldığında hipertiroidizmi tetikleyebileceği, sintigrafi kullanımını ve radyoaktif iyot tedavisini 1-2 ay süreyle engelleyebileceği öne sürülmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme kullanılan gadolinium radyoizotopların tiroid dokusu tarafından tutulumunu etkilememektedir (3, 5, 6).

Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi

Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi, onkolojide evrelemede, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde, rekürrenslerin saptanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Benign ve malign nodüller arasında "maksimum standart uptake değeri" (SUV max) açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Bununla beraber PET'in negatif tahmin değerinin (%95-100) yüksek olması nedeniyle İİAB sonucu belirsiz olan lezyonlarda diagnostik lobektomi ihtiyacını azaltabileceğini bildiren çalışmalar vardır. Diğer nedenlerle yapılan PET esnasında %1-3 arasında değişen tiroid bezine ait fokal veya diffüz aktivite tutulumu bildirilmiştir. Fokal tutulum durumunda yaklaşık %30 oranında malignite riski taşımakta olup, diffüz tutulum tiroidit ve Graves hastalığı ile ilişkilidir (3, 5). Bu nedenle, nodülün baş-

langıç değerlendirmesinde yeri olmamasına karşın rastlantısal olarak PET'te tutulum gösteren nodül tespit edilirse malignite açısından dikkatle incelenmesi USG ve İİAB'si yapılması önerilmektedir (3, 5, 14).

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde USG ile birlikte en önemli tanı yöntemidir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin ortalama duyarlılığı %83, özgüllüğünün %92, pozitif tahmin değeri %75, yanlış negatiflik oranı %5 ve yanlış pozitiflik oranı %5 olarak bildirilmiştir (6). Yalancı negatiflik ve nondiagnostik sitoloji oranının daha düşük olması nedeniyle İİAB'nin palpasyonla yapılması yerine USG rehberliğinde yapılması önerilmektedir. Özellikle nodül palpabl değilse, derin yerleşimli ise veya ağırlıklı olarak kistik ise USG rehberliğinde biyopsi daha doğru bir yaklaşımdır (1, 2).

Öykü, USG bulguları ve nodül büyüklüğü gibi durumlar dikkate alınarak İİAB kararı verilmelidir (Tablo 3). Bir santimetrenin altındaki bir nodülde bir veya daha fazla şüpheli USG bulgusu varsa, ekstrakapsüler büyüme varsa, anormal servikal lenf nodu varsa veya öyküde yüksek risk düşündüren bir özellik varsa İİAB yapılmalıdır. Ayrıca solid nodüllerde USG'de sadece bir tane şüpheli bulgu varsa (mikrokalsifikasyon ve hipoekojenite gibi) nodül büyüklüğü açısından 1 cm değeri İİAB için kriter olarak kullanılabilir. Mikst (kistik-solid) nodüllerde nodül 1.5 cm'den büyüğe solid komponentten biyopsi yapılması önerilmektedir. Malignensi riski düşük olduğu için spongioform lezyonlar takip edilebilir veya 2 cm'den büyüğe biyopsi yapılabilir (2, 5, 6).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi sonuçları, Bethesda sistemine göre benign, yetersiz (nondiagnostik), önemi belirsiz atipi, neoplazm (folliküler veya hurthle hücreli neoplazm), malignite şüphesi ve malign olmak üzere 6 kategoriye ayrılmaktadır (15).

En sık görülen benign lezyonlar kolloid nodül, makrofolliküler adenom ve lenfositik tiroiddir. En sık görülen malign lezyonlar ise papiller tiroid kanseri, folliküler tiroid kanseri, medüller tiroid kanseri, anaplastik tiroid kanseri ve yüksek dereceli metastatik neoplazmlardır. Şüpheli lezyonlar tanımlayıcı diagnostik kriterlerin eksikliği nedeniyle papiller tiroid kanser, folliküler neoplazm, Hurthle hücreli neoplazm, lenfoma veya papiller tiroid karsinomu folliküler varyant olabilir (2).

Nodül büyüklüğü arttıkça İİAB'de örnekleme hatası oranı artmaktadır. Üç cm veya daha büyük solid tiroid nodüllerinde yanlış negatiflik oranı %17 iken 3 cm veya daha büyük kistik nodüller için yanlış negatiflik oranı %30'dur. Bu nedenle 3 cm ve üzerindeki herhangi bir nodül için diagnostik lobektomi önerilmektedir. Son dönemdeki çalışmalarda modern USG cihazları eşliğinde yapılan İİAB'nin tanı değeri arttığı için diagnostik lobektomi için sınırın 4 cm olabileceği bildirilmiştir (3). Dört cm'lik bir nodül için İİAB'nin yanlış negatiflik oranı %12.7 olarak malignite oranı ise %19 olarak rapor edilmiştir. Sadece nodül büyüklüğüne bakarak cerrahi tavsiye etmek tartışmalıdır. Bu kararda hastaya ait risk faktörleri dikkate alınmalıdır. Hastanın yaşı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin genç bir hastada bir nodülün takibinde multipl İİAB yapılması gerekeceği için bu hastalara tanısal lobektomi sıklıkla önerilir (3).

İİAB yıkama örneklerinde tiroglobulin düzeyi ölçümü, diferansiyel tiroid karsinomlarının lenf nodu metastazlarının araştırılmasında İİAB'nin değerini artırmaktadır. Tiroglobulin düzeyinin 10 ng/mL'nin üzerinde olmasının lenf nodu metastazını düşündürdüğü bildirilmiştir. Bununla beraber tekniğin standardizasyonunun olmaması, tam olarak hangi düzeyin maligniteyi gösterdiği konusunun net olmaması ve tiroidektomi yapılmamış hastalarda sonuçlarının doğruluğu konusundaki tartışmaların devam ediyor olması dezavantajları olarak rapor edilmiştir (16).

Tablo 3. Ultrasonografi ve Klinik Bulgulara Göre İİAB Önerileri (Amerikan Tiroid Birliği)

USG ve klinik bulgular	İİAB için önerilen nodül büyüklüğü	Öneri gücü
Öyküde yüksek risk		
Şüpheli USG bulguları mevcut	>5 mm	Kesinlikle önerilir (A)
Şüpheli USG bulguları yok	>5 mm	Tartışmalı (I)
Anormal servikal lenf nodu	Tüm nodüller	Kesinlikle önerilir (A)
Nodülde mikrokalsifikasyon	≥1 cm	Önerilir (B)
Solid nodül		
Hipoekoik	>1 cm	Önerilir (B)
İzo veya Hiperekoik	≥1-1.5 cm	Önerilir (C)
Mikst kistik-solid nodül		
Şüpheli USG bulguları mevcut	≥1.5-2 cm	Önerilir (B)
Şüpheli USG bulguları yok	≥2 cm	Önerilir (C)
Spongioform Nodül	≥2 cm	Önerilir (C)
Saf kistik nodül	İİAB endikasyonu yok (terapotik amaçlı olmadıkça)	Önerilmez (E)

İİAB: ince iğne aspirasyon biyopsisi; USG: ultrasonografi

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisinde Moleküler Belirteçler

Klinik uygulamada henüz erken olmasına rağmen genetik belirteçlerin sitoloji ile birlikte kullanımı tiroid nodüllerinde benign malign ayırımı konusunda faydalı olabilir. Günümüzde İİAB örneklerinde moleküler testler yapılmasında kullanılan 2 ticari panel mevcuttur. Bunlardan biri 142 gen için mRNA düzeylerini değerlendirmektedir. Bu panel İİAB'de önemi belirsiz olarak tespit edilen örneklerde kullanıldığında negatif tahmin değerinin %96 olduğu bildirilmiştir (2). Dolayısıyla benign lezyonu olan hastalara gereksiz cerrahi girişimi engelleme konusunda yardımcı olabilir. Diğer mevcut olan ticari panel ise tiroid kanserlerinde en sık karşılaşılan 7 moleküler belirteci (BRAF, KRAS, HRAS, NRAS, RET/PTC1, RET/PTC3, PPAX8/PPAR γ) değerlendirmektedir. Bu panel diğerinin aksine İİAB'de önemi belirsiz grupta malignite olasılığını değerlendirmektedir (2, 17, 18).

Genetik mutasyonlar diferansiye tiroid karsinomlarının gelişiminden sorumludur. Papiller tiroid kanserde en sık BRAF mutasyonları görülürken RAS mutasyonları daha çok papiller tiroid kanser folliküler varyant, folliküler hiperplazi, folliküler adenoma ve folliküler karsinomda görülür. RET protoonkogeni klasik olarak medüller tiroid kanser ve multipl endokrin neoplazi sendromları ile ilişkili olmasına rağmen, papiller tiroid kanseri ile de ilişkisi vardır. BRAF V600E mutasyonu papiller karsinomun daha agresiv formu ile ilişkilidir. RET/PTC ve PAX-8-PPAR γ mutasyonları ile ilgili çalışmalar umut verici olmasına rağmen şu andaki çalışmalar yetersizdir (3, 19).

Donuk Kesit (Frozen) İnceleme

Donuk Kesit inceleme konusunda farklı görüşler vardır. İkinci bir ameliyatla tamamlayıcı tiroidektomi gereksinimini ortadan kaldırmak için İİAB sonucu belirsiz gelen olgularda sıklıkla diagnostik lobektomi intraoperatif donuk kesit inceleme ile birlikte yapılır. İntraoperatif donuk kesit incelemenin özellikle folliküler neoplazmlarda kullanıldığında tamamlayıcı tiroidektomi sayısını azalttığı ve maliyeti düşürdüğü bildirilmiştir (20). Cheng ve ark. (21), İİAB sonucu şüpheli veya folliküler lezyon olan hastalarda donuk kesit incelemenin özellikle papiller kanser tanısı koymada ve tek aşamada total tiroidektomi kararı verilmesinde yararlı olduğunu rapor etmişlerdir. Özellikle İİAB sonucu yetersiz materyal veya benign olarak değerlendirilen, ancak klinik olarak risk faktörlerinin olduğu hastalarda donuk kesit incelemenin kullanılmasının faydalı olduğu bildirilmiştir (22).

Buna karşın, Richards ve ark. (23) yaptıkları çalışmada 155 hastaya İİAB, 140 hastaya donuk kesit inceleme ve 103 hastaya da her iki incelemeyi yapmışlar ve sonuçta İİAB'nin duyarlılığının %50, özgüllüğünün %99 olduğunu donuk kesit incelemenin ise duyarlılığının %50, özgüllüğünün %100 olduğunu ve 103 hastanın birinde donuk kesit incelemenin tiroidektomi genişliği konusundaki kararı değiştirdiğini bildirmişlerdir. Hasta sonuçları açısından önemli bir avantaj sağlamadığı gibi operasyon süresinin uzaması ve donuk kesit inceleme için patolojik gerekliliği nedeniyle maliyetin arttığını rapor etmişlerdir. Dolayısıyla donuk kesit inceleme kullanımı kişiler ve kurumlar arasında değişiklik göstermektedir.

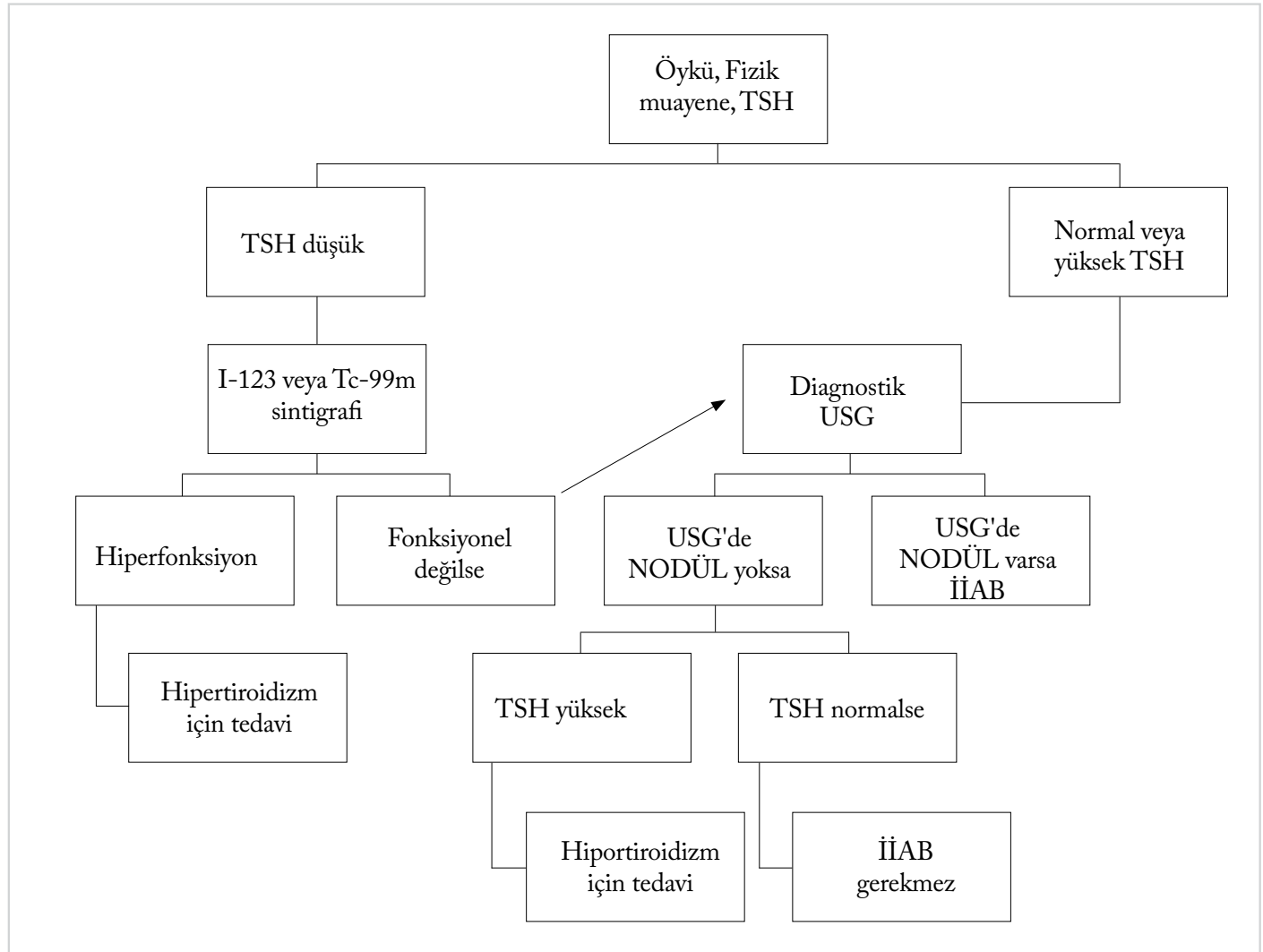
Klinik ve Araştırma Etkileri

Nodüllerin değerlendirilmesinde ilk olarak USG ve TSH ölçümü yapılmalıdır (Şekil 1, 2). Ultrasonografi, bilinen veya nodülden şüphelenilen tüm hastalara yapılmalıdır. Ultrasonografi incelemesi nodülün büyüklüğü, görünümü ve sayısı hakkında bilgiler verir. Multinodüler guatrdeki malignite riski tek soliter nodüldeki ile aynıdır. Bununla beraber nodüllerin sayısı arttıkça nodül başına düşen malignite olasılığı azalmaktadır. Bir cm'den büyük iki veya daha fazla nodül varlığında İİAB yapılacak nodülün seçiminde USG'de şüpheli bulguların görüldüğü nodüller dikkate alınmalıdır. Ayrıca en büyük nodülün de biyopsi için seçilebileceği bildirilmektedir (1-3, 6).

Bilgisayarlı tomografi veya MRG'de tespit edilen tiroid insidentalomalar başlangıçta USG 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, 6).

Tiroid stimulan hormon düzeyi normal olan hastada, 1 cm'den küçük nodüller yıllık USG ile takip edilebilir. Nodülde büyüme veya görüntüde değişiklik olursa İİAB ile değerlendirilir. Bir cm'den küçük olup öyküde radyasyon maruziyeti, ailede tiroid kanseri anamnezi veya şüpheli USG bulguları tespit edilen hastalara İİAB yapılır. Tiroid stimulan hormon değerinin düşük veya normalin alt sınırında olduğu hastalarda nodül fonksiyonunu değerlendirmek için I-123 veya Tc-99m ile sintigrafi yapılmalıdır. Sıcak nodül ise malignite olasılığı çok düşük olduğu için (%1'den daha az) İİAB önerilmez (1-3). Sintigrafide sıcak nodül tespit edilirse, radyoaktif iyot tedavisi (RAİ) veya cerrahi tedavi önerilir. Çapı 3 cm'den büyük toksik adenomlarda ve genç hastalarda ilk seçenek cerrahi tedavidir (5). Soğuk nodüllerde ise malignite olasılığı %5-15 arasında olduğu için İİAB önerilmektedir (2). Sintigrafide soğuk nodül saptanan hastalarda malignite açısından USG eşliğinde yapılan İİAB'nin duyarlılığının %73.9, özgüllüğünün %99.2, pozitif tahmin değerinin %89.5 ve negatif tahmin değerinin ise %97.7 olduğu bildirilmiştir (24). Bir cm'den daha küçük lezyonlarda nodül fonksiyonunu değerlendirmek için sintigrafi yapılması genellikle sınırlı bilgi vermektedir. Tiroid stimulan hormon düzeyi yüksek (referans aralığının üst sınırında olanlarda dahil) bulunursa, bu durum nodüldeki artmış malignite riski ile ilişkilidir (1, 2, 6).

Nodüllerin çoğu (%70) sitolojik incelemede benign olarak sonuçlanır. Benign nodüllerde malignite olasılığı %1'in altındadır. Bu nedenle çoğu benign tiroid nodülünde herhangi bir spesifik girişim gerekmez. Dört cm'den büyük benign nodüller veya disfaji, nefes darlığı, ses kısıklığı veya ağrı gibi lokal baskı bulgularına yol açan nodüllerde lobektomi veya total tiroidektomi yapılmalıdır. Benign tiroid nodülleri İİAB'nin yaklaşık %5 olan yanlış negatiflik oranı nedeniyle uzun dönem takip gerektirir. Nodül boyutundaki ve görüntüsündeki anlamlı değişiklikleri saptamak için seri USG ile 6-18 ay aralıklarla takip önerilir. Seri USG takiplerinde anlamlı bir büyüme tespit edilmeyen nodüller 3-5 yılda bir USG ile takip edilebilir (1-3, 5, 15). Nodüldeki büyüme miktarı ve nodül büyüklüğü açısından hangi durumlarda İİAB'nin tekrar



Şekil 1. Tiroid nodüllerine yaklaşım algoritması-1 (Amerikan Tiroid Birliği).

TSH: tiroid stimulan hormon; USG: ultrasonografi; İİAB: ince iğne aspirasyon biyopsisi

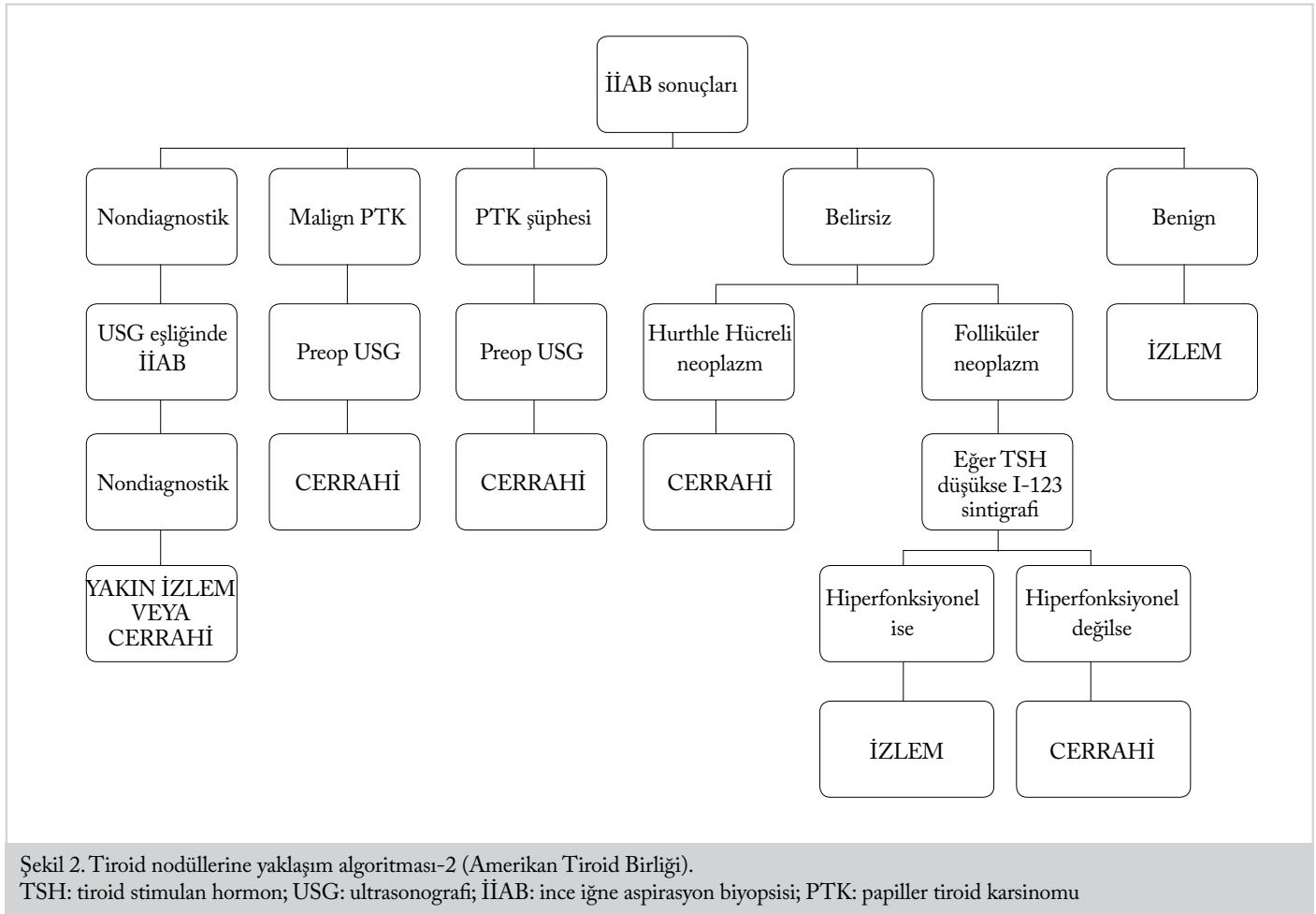
edilmesi gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. Bununla beraber, çoğu otör nodül boyutundaki %50'lik büyüme veya solid nodüllerde ve mikst nodüllerin solid bölümünde en az iki çapta %20'den fazla artış olmasını kriter olarak önermektedir. Nodül büyümesi İİAB tekrarı için bir endikasyon olmasına rağmen, malignite için patognomonik değildir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi tekrarının yanlış negatiflik oranı daha düşük olduğu için USG eşliğinde yapılması önerilmektedir (1, 2, 15).

Biyopsi sonucu sitolojik inceleme için daha önceden tanımlanmış olan kriteri (bir nodülden yapılan en az iki aspirasyon sonucunda her biri 10-15 hücre içeren en az 6 folliküler hücre grubu) karşılamayan İİAB'leri yetersiz (nondiagnostik) olarak tanımlanmaktadır. İnce iğne aspirasyon biyopsilerinin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır (1, 2). Radyolojik ve patolojik değerlendirmeyi yapan kişinin deneyimi, nodülün niteliği (solid, kistik, sklerotik, hipervasküler veya nekrotik) ve aspirasyon sayısı yetersiz materyal sonucunu etkiler. İnce iğne aspirasyon biyopsisi sonucu nondiagnostik gelirse, klinik olarak malignite şüphesi yüksek değilse İİAB tekrarının 3 ay sonra yapılması önerilir (6, 15). İlk İİAB sonucu yetersiz gelen bir nodülden yapılacak ikinci İİAB'nin USG rehberliğinde yapılması, solid nodüllerin %75'inde, kistik nodüllerin

%50'sinde tanı koyma olasılığını artırır. Bu nedenle, USG rehberliğinde biyopsi yapmayı gerektiren bu nodüllerde, yerinde patolojik inceleme yapılması nondiagnostik sitoloji olasılığını önemli ölçüde azaltmaktadır. Bununla birlikte olguların %7'sinde nondiagnostik sitoloji tespit edilebilir (1, 5, 15). Nondiagnostik sitolojide PET tutulumu negatif ise malignitenin kesin olarak ekarte edilebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (14). Parsiyel kistik nodüllerde tekrarlanan İİAB sonucu nondiagnostik gelirse yakın gözlem veya cerrahi önerilirken, solid nodülde İİAB tekrarlandığında sonuç nondiagnostik olarak gelirse cerrahi önerilmektedir (1, 2).

İnce iğne aspirasyon biyopsilerinin sonucu malignite şüphesi tespit edildiğinde malignite riski %50-75 olarak bildirilmiştir. Tüm tiroid İİAB'lerinin %3-9'unu oluşturmaktadır. Bu grupta folliküler adenom veya folliküler tiroid karsinomu veya papiller tiroid karsinomu folliküler varyant bulunmaktadır. Kapsüler ve vazküler invazyonu tespit etmek için en az lobektomi yapılması gerekmektedir. Bu nedenle, İİAB sonucu malign veya malignite şüphesi var ise cerrahi tedavi önerilmektedir (1-3, 5, 19).

İnce iğne aspirasyon biyopsi sonucu önemi belirsiz atipi olduğunda malignite riski %5-10'dur. Bu grup benign veya folliküler ne-



oplazm ayırımı yapılamayan heterojen bir gruptur. Hücrel atipi folliküler neoplazm veya malignensi şüphesi demek için yeterli olmayan ancak tam olarak benign olduğu da söylenemeyen bir kategoridir. Bu grupta klinik ve radyolojik bulgularda dikkate alınarak İİAB tekrarı önerilebilir. Erkek cinsiyet, nodülün 4 cm'den büyük olması, atipi varlığı, ileri yaş gibi durumların malignensi-yi düşündürülen bulgular olmasına rağmen malignite için tahmin değerinin hala düşük olduğu bildirilmiştir (1, 3, 15). Moleküler belirteçler (BRAF, RAS, RET/PTC gibi genetik belirteçler ve galectin-3 gibi protein belirteçleri) özellikle İİAB sonucu önemi belirsiz lezyon olduğu nodüllerde kullanılmasının faydalı olabileceği bildirilmiştir (2, 17, 18). Kore'de yapılan bir çalışmada İİAB sitolojisi ve BRAF mutasyonu birlikte değerlendirildiğinde sadece İİAB'ye göre özgüllüğünün %36'dan %95'e çıktığı bildirilmiştir. Ayrıca bu grup hastalarda (önemi belirsiz sitoloji) herhangi bir gen mutasyonu tespit edilirse malignite olasılığının arttığı, buna karşın gen mutasyonu tespit edilmedi ise malignite riskinin azaldığı rapor edilmiştir (2, 17). Önemi belirsiz İİAB örneklerinde BRAF mutasyonu, RET/PTC veya PAX-8-PPAR γ rearanjmanı bulunmasının tiroid kanseri açısından %100 özgüllüğünün olduğu ve benzer olarak herhangi bir İİAB örneğinde RAS mutasyonu görülmesi durumunda malignite riskinin %83-87 olduğu bildirilmiştir (3). Buna benzer olarak Armstrong ve ark. (25), yaptıkları çalışmada PAX8/PPAR γ 'nın diferansiye tiroid kansinomları için %100 prediktif olduğunu rapor etmişlerdir. Galectin-3 papiller tiroid kanserinin teşhisinde folliküler tiroid kanseri teşhisine göre daha faydalı olabilir. Ayrıca, TSH reseptör

mRNA düzeyinin (dolaşımda bulunan tiroid kanser hücrelerinin bir göstergesi olan) önemi belirsiz grupta malign olanları ayırt etmede faydalı olabileceği bildirilmiştir. Tiroid stimulan hormon reseptör mRNA düzeyi 1 ng/ μ g'dan yüksekse, malignite için pozitif tahmin değerinin %90'dan fazla olduğu rapor edilmiştir. Bu tetkikler referans merkezlerde bulunmasına rağmen henüz rutin klinik kullanıma girmemiştir. Moleküler testlerin tüm İİAB'lerde rutin kullanımı maliyet açısından günümüzde mümkün görünmemekle beraber, İİAB sonucu önemi belirsiz olan durumlarda kullanılabilir (2, 3, 6, 19). Bu grupta benign malign ayırımı için PET görüntüleme kullanılmış olup sonuçlar çalışmalar arasında değişiklik göstermekle beraber malignite için duyarlılığının rölatif olarak yüksek olduğu özgüllüğünün ise düşük olduğu bildirilmiştir. Fakat PET görüntülemenin bu konudaki kullanımı sınırlıdır (1, 2). Sonuç olarak, İİAB sonucu önemi belirsiz folliküler lezyon geldiğinde moleküler testler yapılabiliyorsa, BRAF veya RAS mutasyonu negatif olanlarda İİAB tekrarı BRAF veya RAS mutasyonu pozitif olanlarda ise total tiroidektomi yapılabilir (3, 19).

İnce iğne aspirasyon biyopsi sonucu neoplazm olanlarda malignite riski %15-30'dur. Bu grupta folliküler hücreli neoplazm ve Hurthle hücreli neoplazm bulunmaktadır (1, 15). İnce iğne aspirasyon biyopsisinde folliküler neoplazm tespit edildiğinde özellikle TSH düzeyi düşük veya normal ise sintigrafi önerilir ve nodül fonksiyonel değilse, lobektomi veya total tiroidektomi yapılır. Nodül fonksiyonel ise hasta izlenir (1, 2, 5, 6). Moleküler

testler yapılabilirse, folliküler neoplazmada BRAF veya RAS mutasyonu varlığında total tiroidektomi, yokluğunda ise lobektomi yapılmasının uygun olacağını bildiren çalışmalar mevcuttur (3). Fakat Hurthle hücreli neoplazmada sintigrafi gerekli olmayıp lezyonun büyüklüğüne ve risk faktörlerinin varlığına göre lobektomi veya total tiroidektomi önerilmektedir (1, 15).

Total kistik lezyonlar genellikle benignidir ve solid komponent içermedikçe daha ileri araştırmaya gerek yoktur. Tiroid kistlerinde aspirasyon, tedavi seçeneklerinden biri olup nüks aspirasyon sayısına ve kistin volümüne bağlı olarak %10-80 arasında değişmektedir (26). İnce iğne aspirasyon biyopsi sonucu benign olan, kistik komponentin dominant olduğu nodüllerde perkutan etanol enjeksiyonunun cerrahiye alternatif olabileceği bildirilmiştir (27). Perkutan etanol enjeksiyonu sonrasında basıya bağlı şikayetlerin ve kozmetik sorunların %74-80 oranında ortadan kaybolduğu rapor edilmiştir (28). Perkutan etanol enjeksiyonu güvenli bir işlem olup lokal ağrı, disfoni, sersemlik hissi gibi sık görülen yan etkiler yanında nadiren rekürren larengeal sinir paralizisi gibi komplikasyonlara da yol açabilir (26-28).

Seçilmiş olgularda USG eşliğinde perkutan laser ablasyon kullanımının minimal invaziv bir yaklaşım olduğu bildirilmiştir. Cerrahi kabul etmeyen veya cerrahiye uygun olmayan hastalarda tiroid fonksiyonlarında değişikliğe neden olmadan kozmetik ve bası semptomlarını rahatlatmak için etkin bir şekilde kullanılabilir (29, 30).

Gebe bir hastada nodülün değerlendirilmesi sintigrafinin kontrendike olması dışında diğer hastalarla benzerdir. Gebelikte İİAB yapıp sonucu diferansiyel tiroid kanseri gelen hastaların tedavisinin doğumdan sonraya ertelenmesinin hasta sonuçlarını etkilemeyeceği bildirilmiştir (1, 6).

Çocuklardaki tek veya multipl nodüllerin teşhis ve tedavisi yetişkinlerle aynı şekildedir. Ancak çocuklarda görülen sıcak nodüller yetişkinlere göre daha fazla malignite riski taşımaktadır (1, 6).

Sonuç

Günümüzde görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılmasıyla tiroid nodülleri sık karşılaşılan sorunlardan biri haline gelmiştir. Bu nodüllerin büyük kısmının benign olduğu düşünüldüğünde hastaların gereksiz ameliyatlara maruz kalmaması için malign nodüllerin tespit edilmesi konusunda yoğun araştırmalar sürmektedir. Ancak şu an için anamnez, fizik muayene, TSH düzeyi bakılması, ultrasonografi ve İİAB nodül değerlendirilmesindeki temel basamaklardır. Özellikle İİAB sonucu önemi belirsiz atipi gelen olgulara yaklaşım konusu şu an için araştırmaya en açık nokta olarak gözükmektedir. Elastografi ve moleküler genetik belirteçler ile ilgili gelişmeler umut vaat etmekle beraber günümüzde henüz rutin kullanıma girmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Acknowledgements: The author would like to thank to Prof. Dr. Reyhan Ersoy from the Department of Endocrinology and Metabolic Diseases of our hospital for their help on USG images.

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

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

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Teşekkür: Yazar, USG görüntüleri konusundaki yardımı nedeniyle hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalından Prof. Dr. Reyhan Ersoy'a teşekkür eder.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

Kaynaklar

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. 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* 2009; 19: 1167-214. [CrossRef]
2. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. *Med Clin North Am* 2012; 96: 329-49. [CrossRef]
3. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 229-38. [CrossRef]
4. Jin J, McHenry CR. Thyroid incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 83-96. [CrossRef]
5. Özarmağan S, Erbil Y, Ünalp H, editörler. *Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi Atlası*. İstanbul: Ekspres Basımevi; 2010.
6. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al. AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract* 2010; 16: 1-43. [CrossRef]
7. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997; 336: 897-904. [CrossRef]
8. Raza SN, Shah MD, Palme CE, Hall FT, Eski S, Freeman JL. Risk factors for well-differentiated thyroid carcinoma in patients with thyroid nodular disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 139: 21-6. [CrossRef]
9. Hanna BC, Brooker DS. A preliminary study of simple voice assessment in a routine clinical setting to predict vocal cord paralysis after thyroid or parathyroid surgery. *Clin Otolaryngol* 2008; 33: 63-6. [CrossRef]
10. Maia FF, Zantut-Wittmann DE. Thyroid nodule management: clinical, ultrasound and cytopathological parameters for predicting malignancy. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67: 945-54. [CrossRef]
11. Maia FF, Matos PS, Silva BP, Pallone AT, Pavin EJ, Vassallo J, et al. Role of ultrasound, clinical and scintigraphic parameters to predict malignancy in thyroid nodule. *Head Neck Oncol* 2011; 3: 17. [CrossRef]
12. Cantisani V, Lodise P, Grazhdani H, Mancuso E, Maggini E, Di Rocco G, et al. Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid pathology. Current status. *Eur J Radiol* 2014; 83: 420-8. [CrossRef]
13. Çakar B, Ersoy R. Tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında elastosonografi. *Endokrinolojide Diyalog* 2012; 9: 71-6.
14. Treglia G, Muoio B, Giovanella L, Salvatori M. The role of positron emission tomography and positron emission tomography/

- computed tomography in thyroid tumours: an overview. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270: 1783-7. [\[CrossRef\]](#)
15. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008; 36: 425-37. [\[CrossRef\]](#)
 16. Torres MR, Nóbrega Neto SH, Rosas RJ, Martins AL, Ramos AL, da Cruz TR. Thyroglobulin in the washout fluid of lymph-node biopsy: what is its role in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma? *Thyroid* 2014; 24: 7-18. [\[CrossRef\]](#)
 17. Hsiao SJ, Nikiforov YE. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: 301-13. [\[CrossRef\]](#)
 18. Yip L. Molecular diagnostic testing and the indeterminate thyroid nodule. *Curr Opin Oncol* 2014; 26: 8-13. [\[CrossRef\]](#)
 19. Mehta V, Nikiforov YE, Ferris RL. Use of molecular biomarkers in FNA specimens to personalize treatment for thyroid surgery. *Head Neck* 2013; 35: 1499-506.
 20. Miller MC, Rubin CJ, Cunnane M, Bibbo M, Miller JL, Keane WM, et al. Intraoperative pathologic examination: cost effectiveness and clinical value in patients with cytologic diagnosis of cellular follicular thyroid lesion. *Thyroid* 2007; 17: 557-65. [\[CrossRef\]](#)
 21. Cheng MS, Morgan JL, Serpell JW. Does frozen section have a role in the intraoperative management of thyroid nodules? *ANZ J Surg* 2002; 72: 570-2. [\[CrossRef\]](#)
 22. Saydam L, Kalcioğlu MT, Kizilay A, Bozkurt MK. The evaluation of thyroid nodules: is routine use of frozen-section examination necessary following preoperative fine-needle aspiration biopsy? *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2003; 11: 80-4.
 23. Richards ML, Chisholm R, Bruder JM, Strodel WE. Is thyroid frozen section too much for too little? *Am J Surg* 2002; 184: 510-4. [\[CrossRef\]](#)
 24. Rossing M, Nygaard B, Nielsen FC, Bennedbaek FN. High prevalence of papillary thyroid microcarcinoma in Danish patients: a prospective study of 854 consecutive patients with a cold thyroid nodule undergoing fine-needle aspiration. *Eur Thyroid J* 2012; 1: 110-7. [\[CrossRef\]](#)
 25. Armstrong MJ, Yang H, Yip L, Ohori NP, McCoy KL, Stang MT et al. PAX8/PPAR γ rearrangement in thyroid nodules predicts follicular-pattern carcinomas, in particular the encapsulated follicular variant of papillary carcinoma. *Thyroid* 2014; 24: 1369-74. [\[CrossRef\]](#)
 26. Bennedbaek FN, Hegedüs L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5773-7. [\[CrossRef\]](#)
 27. Çakır B, Üçler R, Arpacı D, Balkan F, Dirikoç A, Ersoy R. Kistik tiroid nodüllerinde perkutan etanol enjeksiyonu ile tedavi. *Endokrinolojide Diyalog* 2011; 8: 162-65.
 28. Valcavi R, Frasoldati A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract* 2004; 10: 269-75. [\[CrossRef\]](#)
 29. Achille G, Zizzi S, Di Stasio E, Grammatica A, Grammatica L. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation (LA) in treating symptomatic solid benign thyroid nodules: Our experience in 45 patients. *Head Neck* 2014 Dec 18. doi: 10.1002/hed.23957. [Epub ahead of print]. [\[CrossRef\]](#)
 30. Papini E, Rago T, Gambelunghe G, Valcavi R, Bizzarri G, Vitti P, et al. Long-term efficacy of ultrasound-guided laser ablation for benign solid thyroid nodules. Results of a three-year multicenter prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3653-9. [\[CrossRef\]](#)