

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



MALİGNİTE RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
NODÜLÜN SONOGRAFİK PATERNİ VE TİROİD İNCE İĞNE
ASPIRASYON SİTOLOJİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Berkay KUŞÇU

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa EROĞLU

BALIKESİR-2021

T.C.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MALİGNİTE RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
NODÜLÜN SONOGRAFİK PATERNİ VE TİROİD İNCE İĞNE
ASPIRASYON SİTOLOJİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Berkay KUŞÇU

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa EROĞLU

BALIKESİR-2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik deneyim ve bilgisini esirgemeyen tüm öğretim üyelerine, mesleki gelişimimde büyük emeği geçen tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Eroğlu'na teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Berkay KUŞÇU

2021

ÖZET

MALİGNİTE RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE NODÜLÜN SONOGRAFİK PATERNİ VE TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON SİTOLOJİLERİ

Temel olarak ultrasonografik özelliklere göre planlanan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB); malignitenin erken tanısının yanında, cerrahi yapılacak nodüllerin seçimi ve gereksiz cerrahi işlemleri önlemek adına da klinik önem arz etmektedir. Çalışmamızda, ultrasonografi (US) eşliğinde TİİAB uygulanan hastaların tanımlayıcı özelliklerinin, tetkik edilen radyolojik bulgularının ve biyopsi sitolojilerinin hastalarda malignite riskinin tahmini ile ilişkisinin retrospektif araştırılmasını amaçladık.

Çalışmamız kapsamında, 2018-2021 arasında TİİAB yapılmış olan 523 hastaya ait toplam 659 tiroid nodülünün özellikleri değerlendirilmiştir. Hastaların demografik verileri, tiroid hormonu düzeyleri ve nodüllerin ultrasonografik özelliklerinin malignite riski ile korelasyonu incelendi. Avrupa Tiroid Derneği'nin (ETA) hazırladığı EU-TIRADS (Thyroid imaging reporting and data system) sınıflandırmasının yanında Amerikan Tiroid Derneği (ATA) ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin (TEMED) önermiş olduğu risk sınıflandırma sistemleri ile sitopatoloji tanısal sınıflandırma (Bethesda) sisteminin tanısal doğruluk performansları karşılaştırıldı.

Çalışmada, biyopsi yapılan 659 tiroid nodülünün 41'i (%6,2) maligndi. Hipoekojenite ($p<0,011$), mikrokalsifikasyon ($p<0,005$), kenar düzensizliği ($p<0,028$) ve tiroid nodülüne patolojik lenf nodunun eşlik etmesi ($p<0,002$) ile malignite arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Merkezimizde endokrinoloji kliniğince yapılan biyopsilerde (toplam biyopsilerin %43,7'si) tanısal olmayan sonuçların oranının %8,3 olduğu görülmüştür. Cerrahi patoloji sonuçları ile kıyasta, Bethesda Sistemine (AUC:0,778) (Area Under Curve) en yakın doğruluğun EU-TIRADS'ta (AUC:0,715) olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak; sitolojik yanlış negatif sonuçların yanında belirsiz veya tanısal olmayan patolojik bulgular gösterebilen sitolojiler nedeniyle, hastaların yönetiminde ultrasonografik nodül paterninin de önemli olduğu unutulmamalıdır. Ancak sınıflandırma sistemlerinin zayıf ve güçlü yanlarının olabileceği klinisyenlerce göz önüne alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, Malignite Riski, Sonografik Patern, Tiroid Nodülü, Ultrasonografi

ABSTRACT

THYROID FINE NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGIES AND SONOGRAPHIC PATTERN OF THE NODULE IN ESTIMATING RISK OF MALIGNANCY

Thyroid fine-needle aspiration biopsy (FNAB), which is basically planned according to ultrasonographic features; In addition to the early diagnosis of malignancy, the selection of the nodules to be operated and the prevention of unnecessary surgical procedures are also of clinical importance. In our study, we aimed to retrospectively investigate the relationship between the descriptive features, radiological findings and biopsy cytology of patients who underwent ultrasonography (USG) guided FNAB and the estimation of malignancy risk in patients.

Within the scope of our study, the characteristics of 659 thyroid nodules belonging to 523 patients who underwent FNAB between 2018-2021 were evaluated. Demographic data of the patients, thyroid hormone levels and the correlation of ultrasonographic features of the nodules with the risk of malignancy were examined. In addition to the EU-TIRADS (Thyroid imaging reporting and data system) classification prepared by the European Thyroid Association (ETA), the risk classification systems proposed by the American Thyroid Association (ATA) and the Turkish Society of Endocrinology and Metabolism (TEMED) and the diagnosis of cytopathology diagnostic classification system (Bethesda) accuracy performances were compared.

In the study, 41 (6.2%) of 659 thyroid nodules were malignant. A statistically significant correlation was found between hypoechogenicity ($p<0.011$), microcalcification ($p<0.005$), irregular margins ($p<0.028$) and thyroid nodule accompanied by pathological lymph node ($p<0.002$) and malignancy. It was observed that the rate of non-diagnostic results in biopsies performed in the endocrinology clinic (43.7% of all biopsies) in our center was 8.3%. Compared to surgical pathology results, the closest accuracy to the Bethesda System (AUC:0.778) (Area Under Curve) was found in EU-TIRADS (AUC:0.715).

As a result; It should be kept in mind that ultrasonographic pattern of nodule are also important in the management of patients, due to cytology that may show ambiguous or non-diagnostic pathological findings as well as cytological false negative results. However, clinicians should consider the weaknesses and strengths of classification systems.

Keywords: Fine Needle Aspiration Biopsy, Malignancy Risk, Sonographic Pattern, Thyroid Nodule, Ultrasonography

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tiroid Embriyoloji ve Anatomisi	2
2.2. Tiroid Histoloji ve Fizyolojisi.....	4
2.3. Tiroid Nodülü Oluşumu	5
2.3.1. Tanım	5
2.3.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3.3. Etiyoloji.....	6
2.3.4. Malignite Oranı	6
2.4. Tiroid Nodüllerine Klinik Yaklaşım	8
2.4.1. Genel Değerlendirme	8
2.4.2. Anamnez ve Fizik Muayene.....	8

2.4.3. Serum TSH.....	9
2.4.4. Tiroid Ultrasonografisi.....	10
2.4.5. Hipertiroidi ve Tiroid Sintigrafisi	10
2.4.6. Ötiroidi ve Hipotiroidi.....	11
2.4.7. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsileri.....	11
2.4.8. Diğer Testler.....	12
2.5. Tiroid Nodülünün Değerlendirilmesinde Ultrasonografi.....	13
2.5.1. Giriş ve Terminoloji.....	13
2.5.2. Ultrasonografik Patern	15
2.6. Nodül Değerlendirilmesinde Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi.....	20
2.6.1. Teknik ve Materyal Yeterliliği.....	20
2.6.2. Sınıflandırma ve Endikasyon	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışma Dizaynı	28
3.2. İstatistiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR	30
4.1. Örneklemin Tanımlayıcı Özellikleri	30
4.2. Örneklemin Ultrasonografik Özellikleri	30
4.3. Biyopsi Sonuçlarının Dağılımları	32
4.4. Cerrahi Yapılan Olguların Dağılımı.....	33
4.5. Cerrahi Patoloji ile Parametreler Arası İlişki	33

5. TARTIŞMA..... 38

KAYNAKLAR 44



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Anti-TPO	: Anti-tiroid Peroksidaz Antikoru
ATA	: American Thyroid Association
AUC	: Area Under Curve
AUS	: Atypia of Undetermined Significance
ETA	: European Thyroid Association
FLUS	: Follicular Lesion of Undetermined Significance
FM	: Fizik Muayene
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
ÖBA	: Önemi Belirsiz Atipi
ÖBFL	: Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon
RAI	: Radyoaktif İyot
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tetraiyodotironin
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TIRADS	: Thyroid Imaging Reporting and Data System
TİİAB	: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TTx	: Total Tiroidektomi
US	: Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 4.1. Cerrahi Yapılan Olguların Dağılımı	33
Şekil 4.2. Skorlamalar Arası ROC Eğrisinin İncelenmesi	37



TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Tiroid Nodülü Etiyolojisi.....	6
Tablo 2.2. NHANES-III TSH Düzeyleri.....	9
Tablo 2.3. Tiroid Sitopatoloji Raporlamasında Bethesda Sistemi	12
Tablo 2.4. Tiroid Nodülü Terminolojisi-1	14
Tablo 2.5. Tiroid Nodülü Terminolojisi-2	14
Tablo 2.6. Tiroid US Rapor Sistemi: Nodül Değerlendirmesi.....	15
Tablo 2.7. Tiroid Nodüllerinin Benign ve Malign Özellikleri.....	16
Tablo 2.8. EU-TIRAD Sınıflandırması ve ETA'nın TİİAB Önerileri.....	21
Tablo 2.9. ATA Sonografik Patern, Malignite Riski ve TİİAB Önerileri	22
Tablo 2.10. TEMD Malignite Riski Tanımlaması ve TİİAB Önerileri	23
Tablo 2.11. Sitolojik Tanı Kategorisine Göre Takip ve Tedavi Stratejisi	24
Tablo 2.12. İlk Sitoloji Tanısı Benign Raporlanan Nodüllerde Takip.....	25
Tablo 4.1. Örneklemin Tanımlayıcı İstatistikleri.....	30
Tablo 4.2. Örneklemin Ultrasonografik Ölçümlerin Sonuçları	31
Tablo 4.3. Ultrasonografik Malignite Sınıflamalarının Dağılımları	32
Tablo 4.4. Biyopsi Sonuçlarının Dağılımı	32
Tablo 4.5. Cerrahi Patoloji Sonucu ile Tanımlayıcı Parametreler İlişki Analizleri...	34
Tablo 4.6. US Değerlendirmesi ile Cerrahi Patoloji Sonucu Arasındaki İlişki	35

Tablo 4.7. Skarlama Modelleri ile Cerrahi Patoloji Sonucu Arası İlişki..... 36

Tablo 4.8. Skorlamalar ile Cerrahi Patoloji Sonucu Arası ROC Analizleri..... 36



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezine bağlı hastalıklar ile günümüzde sık karşılaşılmaktadır. Tiroid bezine ait en sık görülen endokrin patoloji grubunu tiroid nodülleri oluşturmaktadır. Klinik olarak ultrasonografi (US) kullanımının artışı ile tiroid nodülü insidansı ve nodüllerin yaklaşık %5'inde görülen kanser insidansının da arttığı görülmektedir (1).

Temel olarak ultrasonografik özelliklere göre planlanan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB); malignitenin erken tanısının yanında, cerrahi yapılacak nodüllerin seçimi ve gereksiz cerrahi işlemleri önlemek adına da klinik önem arz etmektedir. Literatürdeki verilerin takip edilmesinin yanında, merkezlerin kendi tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi tanılarını belirli aralıklarla gözden geçirerek kontrol etmeleri gerektiği vurgulanmaktadır (2).

Çalışmamızda Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran ve US eşliğinde TİİAB uygulanan hastalar ile ilgili arşiv oluşturmak, biyopsi yapılan nodüllerin radyolojik paterninin ortaya konması, İİAB tanılarının patolojik dağılımlarının gösterilmesi, tiroidektomi sonrası sitoloji ve histopatoloji sonuçlarının korelasyonunun retrospektif incelenmesi planlanmıştır. Hastanemize ait verilerin tespit edilmesi ve literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır. Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin, tetkik edilen radyolojik ve patolojik bulgularının malignite riskinin tahmini ile ilişkisi araştırılacaktır. Ayrıca ultrasonografik özelliklere göre oluşturulmuş risk sınıflandırma sistemleri ve İİAB sonrası sitopatoloji raporlamasında kullanılan Bethesda Sistemi'nin performansları karşılaştırmalı olarak değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tiroid Embriyoloji ve Anatomisi

Tiroid bezinin varlığı ve hastalıkları milattan önceki zamanlardan beri bilinmektedir. Modern adının kullanımı ise 1600'lü yıllara, anatomist Thomas Wharton'a dayanmaktadır. Glandula thyroidea tanımı, larinks kıkırdağının şeklinin benzerliği nedeniyle antik yunan kalkanı "thyos"tan gelmektedir (3).

Tiroid bezi, sindirim kanalı endoderminden köken alır. Embriyonal dönemin 4. haftasında ağız tabanında oluşmaya başlar. Gelişim sürecinde ductus thyroglossus denilen kanal divertikül olarak dil kökünden aşağı doğru iner. Aşağı ve ön tarafa doğru büyüyen tüpün alt ucu boyunda ikiye ayrılır. Sonrasında oluşan hücre sütunlarından tiroid lateral lobları ve isthmus meydana gelir. Bireylerin yaklaşık yarısında bulunduğu tahmin edilen piramidal lob da kanal migrasyonu sırasında oluşmaktadır (4). Piramidal lob, tiroid isthmusu üst kenarından veya buraya komşu lateral lobların iç kenarından yukarı doğru dil köküne kadar uzananabilmektedir. Aşağı iniş yolunda kanalın tam kapanmaması durumunda tiroglossal kist gelişebilir (5).

Endokrin bezlerin en büyüğü olan tiroid bezi C5-T1 vertebraları hizasında trakeanın önünde yerleşmiştir. Tiroid bezi iki ayrı lob ve bunları birbirine bağlayan dar bir bant olan isthmustan oluşmaktadır. Lobların üst ve alt kutupları vardır. Tepe kısmı tiroid kıkırdağın orta-alt 1/3 seviyesinde, alt kısmı 5-6. trakea halkası hizasındadır. Her iki yan lobları kabaca koni şeklindedir. Loblar trakeayı anterolateral sararak üç boyutlu bir geometri oluşturur. Her bir lob yaklaşık 5 cm uzunluğunda olup eni en geniş yerinde 3 cm, kalınlığı 2 cm civarındadır (6). Tiroid bezi ortalama 15-20 gr ağırlığındadır (7). Bezin şekli, hacmi ve boyutu anatomik varyasyon gösterebilir. Ortalama 7-10 mL olan sonografik hacminde, ileri yaş ve vücut ağırlığının fazlalığı ile artma gözlenmektedir (8). İyot eksikliği olmayan yetişkinlerde gebelik esnasında bezde fizyolojik düzeyde büyüme olduğu bilinmektedir (9). Bu duruma tiroid bezinin vaskülaritesinin zengin olması katkıda bulunmaktadır (10).

Tiroid bezi loblarının dış yüzünü sternokleidomastoid, omohyoid, sternohyoid, sternotiroid kasları örter, pretrakeal fasya sarar. İç yüzeyde ise trakea, krikoid kıkırdak, inferior faringeal konstriktör kas grubu ve rekürren laringeal sinir ile komşudur. Kalın olan arka kenarı, damar-sinir paketi ve paratiroid bezlere yakındır. Tiroid loblarını alt kısmından birbirine bağlayan 2-3. trakea halkaları hizasında bulunan isthmus yaklaşık 1,25 cm'dir. Boyutu ve konumu değişken olup bazen de bulunmayabilir (6). Piramidal lob ise tiroid isthmusundan veya lateral loblardan yukarı doğru uzanan bir oluşumdur. Bireylerin %55'inde ve erkeklerde daha sık bulunduğu gösterilmiştir (4). Piramidal lobun şekli anatomik varyasyon gösterebilir, esas bezden ayrı birkaç bölüme ayrılmış kümeler şeklinde gözlenebilir. Bu varyasyon, total tiroidektomi sırasında geride doku bırakılmaması için bölgenin dikkatli anatomik incelenmesini gerektirir. Piramidal lobun bir uzantısı olan Zuckermandl Tüberkülü, rekürren laringeal sinir ile komşuluğu nedeniyle cerrahi sırasında sinirin tanımlanması ve korunması adına rehber bir oluşumdur (11). Fibröz bant şeklinde veya muskuler yapılanması durumunda levator olarak adlandırılan bir kas, isthmus veya piramidal lob ile hyoid kemiği birbirine bağlamaktadır. Embriyolojik kapanmaması durumunda, bu fibröz yol tiroglossal kanal kisti içerebilir (12). Ayrıca embriyogenez sırasında anomali sonucu gelişebilen ektopik tiroid dokusunun en yaygın görüldüğü bölge bu kanal trasesidir (13).

Tiroid bezinin 2 ayrı kapsülü vardır. Pretrakeal fasyanın devamı dıştaki kapsülü oluşturur. İçteki kapsül trabeküller oluşturacak şekilde bez içerisine girer. İki kapsül arasında inferior tiroid arter, rekürren laringeal sinir ve paratiroid bezler bulunmaktadır. Tiroid bezini superior ve inferior tiroid arterler besler. %3 oranında bulunabilen arteria thyroidea ima da özellikle kanama kontrolü yönünden cerrahi prosedür için önemlidir (6). Anastomoz bakımından zengin olan bu arterler ile tiroid bezi en çok kanlanan endokrin organlardan biridir. Kapsül içinde inferior tiroid arterin rekürren laringeal sinir ile birlikte seyri nedeniyle; cerrahi sırasında, olası hasara bağlı postoperatif vokal kord paralizi veya disfaji gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (14). Rekürren laringeal sinir, vokal kord abduksiyon-adduksiyon hareketini sağlamakta olup krikotiroid kası hariç larinksin tüm kaslarını innerve eder (15). Superior tiroid arter ise bezin üst kutup kapsül girişi seviyesinde komşuluğu sebebiyle, superior laringeal sinirin eksternal dalının tanımlanması için bir yer işaretidir. Vagustan köken alan superior laringeal sinirlerin eksternal dalı, inferior konstriktör ve

krikotiroid kasları uyaran motor bir sinirken, internal dalı larinksin duyusunu almaktadır (16). Bu sinir yaralanmalarında da ses kalitesinde bozulmaya yol açan değişiklikler ile karşılaşmaktadır (17). Venöz drenaj, internal juguler vene ve brakiosefalik vene drene olan superior, media ve inferior tiroid arterlerden oluşur. Lenfatik drenaj, bağ dokusunda, arterlerin etrafında ve kapsülde gerçekleşmektedir. Lenfatik ağ; prelaringeal, pretrakeal, paratrakeal, derin servikal lenf nodları veya doğrudan ductus thoracicus'a açılmaktadır (18).

2.2 Tiroid Histoloji ve Fizyolojisi

Tiroid bezi, asidofilik kolloid maddesi içeren farklı çaplarda izlenen foliküller ile karakterizedir. Endokrin hücrelerin çoğu salgılarını stoplazmada depolamaktadır. Tiroid bezinde ise retiküler lif ve kapiller damar ağı ile sarılı folikül denilen yapılar, bezin fonksiyonel ve yapısal birimini oluşturmaktadır. Tiroid bezi hormonları, folikül hücrelerinin ürettikleri bir glikoprotein olan tiroglobulinden oluşan kolloid şeklinde lümende depolanmaktadır. Tiroid foliküllerinin aralarında bağlantı yapmaması nedeniyle hormon üretimi farklı zamanlarda olabilmektedir. Folikül hücrelerinin yüksekliği fonksiyonlarıyla ilişkilidir. Folikül epiteli genellikle tek katlı kübik epitelten oluşmaktadır. Tiroid folikül duvarı, hormon aktivitesinin durumuna göre tek sıralı yassı veya prizmatik epitel şeklinde de izlenebilmektedir. Tiroid bezinde, folikül hücrelerinin dışında bir diğer salgı hücresi olan parafoliküler hücreler vardır. Folikül epiteli içinde veya periferde interfoliküler bağ dokusunda bulunan bu hücrelerin kalsitonin sentez ve salgılama görevi bulunmaktadır. Bu hücreler folikül hücrelerine kıyasla daha büyük görülmekte, stoplazmaları ise daha soluk boyanmaktadır (19).

Folikül hücrelerinin salgı fonksiyonu, adenohipofizden salınan tiroid stimülan hormon (TSH) tarafından düzenlenmektedir. TSH'a cevap olarak folikül hücreleri dolaşımdan iyotu çeker, iyot oksitlenir ve folikül lümenine iletilir. Tiroid peroksidaz enziminin aracılık ettiği oksitlenen iyotun tiroglobulin tirozin grupları ile folikül lümeninde birleştirilmesi sonucu, triiyodotironin (T3) ve tetraiyodotironin (T4) hormonlarının ana ürünü oluşmaktadır. Tiroid hormonu salgılanması fizyolojisinde; iyotlanan bu tiroglobulinin lümeden tekrar hücre içine alınması, lizozomal hidrolizi, T3 ve T4 şeklinde kapillerlere verilmesi aşamaları gözlenmektedir. Tiroid hormonları genel dolaşıma geçtiğinde; protein, karbonhidrat, yağ metabolizmasında artma,

büyüme, farklılaşma ve genel vücut gelişiminde hızlanma gibi etkileri olmaktadır. Parafoliküler hücreler kolloid ile temas halinde değildir. Fonksiyonları hipofiz hormonlarından bağımsızdır. Görevi kalsitonin salgılayarak vücut kalsiyum düzeyini düşürmektir. Regülasyon, kemiklerde osteoklast sayı ve aktivasyonunun inhibisyonu ile sağlanmaktadır. Aynı zamanda renal kalsiyum ve fosfat atılımı arttırılmaktadır. Parafoliküler hücrelerin uyarımı dolaşımdaki kalsiyum seviyesi ile doğrudan bağlantılıdır (19).

2.3 Tiroid Nodülü Oluşumu

2.3.1 Tanım

Tiroid nodülleri, tiroid dokusundan ayırt edilebilen ve yer kaplayan küresel veya ovoid şekilli lezyonlar olarak tanımlanmaktadır (1).

2.3.2 Epidemiyoloji

Tiroid bezine ait en sık görülen endokrin patoloji tiroid nodülleridir. Geniş çaplı bir popülasyon çalışmasında, kadınların %6,4'ünde ve erkeklerin %1,5'inde görülmüş olmasına rağmen toplumdaki gerçek prevalansının daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (20). Nodülün boyut ve lokalizasyonu, klinisyen tecrübesi gibi faktörlere bağlı olarak hastalığın saptanması zor olabilmektedir. Klinik olarak ultrasonografi (US) kullanımının artışı ile tiroid nodülü yaygınlığının da arttığı görülmektedir.

İyot eksikliği guatr ve nodül oluşumunun en sık nedenidir. Görece iyot eksikliği olan bir bölgede, US ile yapılan bir taramada, kadınların %32'sinde ve erkeklerin %33'ünde tiroid nodülü olduğu tespit edilmiştir. Nodüler guatr sıklığı yaşla artmaktadır. Prevalansı kadın ve erkeklerde sırasıyla; 26-30 yaş arası %2,7 ve %2 iken 36-40 yaş arası %8,7 ve %6,7'ye, 45-50 yaş arası %14,1 ve %12,4'e, 55 yaş üstü %18,0 ve %14,5'e yükselmektedir (21). Ülkemizde sonografik prevalans %23,5 iken, 65 yaşın üzerinde bu sıklığın %37,4'leri bulduğu görülmüştür (1). Yapılan otopsi serileri çalışmaları ile yaklaşık %37-57 oranlarında nodüler tiroid hastalığının saptanması, yaygınlığının daha fazla olabileceğini göstermektedir (22).

2.3.3 Etiyoloji

Tiroid nodüllerinin başlıca nedenleri Tablo 2.1’de özetlenmiştir. Bu lezyonların patogenezinde onkogen ve tümör baskılayıcı genlerin rolü tartışılmaktadır. Tedavi ve takipte faydalanılması adına, benign ve malign tiroid nodüllerinin moleküler patogenezi üzerine araştırmalar sürmektedir. Önümüzdeki süreçte moleküler profil tanımlanmasının öneminin artacağı düşünülmektedir. En sık görülen lezyonlar, multinodüler guatr nodülleri ve foliküler adenomlardır. Bunları oluşturan onkogen değişiklikleri iyi tanımlanmamıştır. Tiroid nodülleri hormonal yönden fonksiyonlu ya da fonksiyonsuz olabilir. Otonom fonksiyone tiroid hormonu salgılayan nodüller genelde iyi huylu olup çoğunda TSH reseptörü bağlantılı stimulan protein alt birimini kodlayan somatik genlerde mutasyonlar vardır. Papiller, foliküler ve anaplastik tiroid kanserlerinde ise ön planda BRAF, RAS, p53 gen mutasyonlarının etiyojide rol oynadığı gösterilmiştir (23). Tiroid nodülü oluşumu ile ilişkili olduğu gösterilen diğer etkenler sigara, alkol kullanımı, insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyleri, metabolik sendrom ve uterin fibroidlerin varlığıdır. Statin ve oral kontraseptif kullanımının ise tiroid nodülü riskini azaltabilecek faktörler olabileceği belirtilmiştir (24).

Tablo 2.1. **Tiroid Nodülü Etiyolojisi** (24)

Benign	Malign
Nodüler guatr	Papiller karsinom
Hashimoto tiroiditi	Foliküler karsinom
Kistler	Medüller karsinom
Foliküler adenomlar	Anaplastik karsinom
Hürthle hücreli adenomlar	Primer tiroid lenfoması
	Metastatik karsinom

2.3.4 Malignite Oranı

Tiroid nodülü saptandığında dikkate alınması gereken iki temel durum; tiroid hormon disfonksiyonunun eşlik edip etmediği ve malignite riskinin olup olmadığının değerlendirilmesidir. Yapılan çalışmalarda nodüldeki malignite riski oranları yanlışlık nedeniyle değişkendir. Bir merkezde, çoğu biyopsiden fayda görmemiş operasyon için

yönlendirilen hastalarda, cerrahi sonrası nodüllerdeki malignite oranı %6,5 olarak bulunmuştur (25). Bir tiroid kliniğine sevk edilen hastalar içinde tiroid nodülü malignite oranı %14 çıkarken, başka bir çalışmada biyopsi sonucu ameliyat önerilen hastaların (biyopsi yapılan nodüllerin %5'i) cerrahi örneklerinde nodülde kanser görülme oranı ise %28 olarak saptanmıştır (24). Genel olarak, tiroid nodüllerinde malignite görülme oranının %4 ile %6,5 arasında olduğu bilinmektedir (26). Öncelikli yaklaşım, nodüllerin yaklaşık %5'inde var olduğu kabul edilen kanser riskinin değerlendirilmesidir. Bu lezyonların çoğu benign olup malignitenin dışlanması sonrası klinik takibe alınabilmektedir (1). Etiyolojide tiroid malignitelerinin sınıflaması da önemlidir. Malignitelerin yaklaşık %90'ı diferansiye tiroid neoplazmaları olan papiller ve foliküler tiroid kanserleridir. Özellikle genç hastalarda belirgin olmak üzere genelde iyi prognoza sahiptirler (27). Tiroid lenfomaları, anaplastik ve medüller karsinomları ise daha az sıklıkla görülmektedir. Ancak bu maligniteler, diferansiye tiroid kanserlerinin %15'inde de olduğu gibi yüksek mortalite ile ilişkilidir (28).

Mevcut nodülün malign olma ihtimalini arttıran çeşitli risk faktörleri sayılabilmektedir. Tiroid nodülü oluşumunun yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. Ancak çocukluk çağında saptanmış bir tiroid nodülünde, yetişkinlere kıyasla iki kat fazla malignite gelişim riski vardır (29). Cinsiyetler arasında da fark gözlemlenmektedir. Tiroid nodülü olan hastalar içinde, kanser oranı erkeklerde %8 olmak üzere, kadınlara göre iki kat daha fazladır. Bu oran 30 yaş altı ve 60 yaş üstünde daha belirgindir (30). Ancak genel olarak kadınlarda, erkeklere kıyasla malignite yaklaşık 4 kat daha fazla görülmektedir. Türkiye'de, kadın ve erkekte sırasıyla 20,4 ve 5,5 olmak üzere tiroid kanser insidansı oranları bildirilmiştir (1).

Baş ve boyun bölgesine radyasyon tedavisi, hematopoetik kök hücre nakli, ailede tiroid kanseri varlığı öyküsü diğer risk oluşturan durumlardır (24). Yapılan çalışmalar tiroid nodülü boyutlarınının da malignite riskinin artmasıyla bağlantılı olabileceğini göstermektedir. 2 cm'den büyük nodüllerde, daha küçük boyutlara kıyasla malignite daha yaygın görülmektedir (31). Ancak bazı çalışmalarda, 4 cm'ye kadar olan nodüllerde riskin giderek yükseldiğini, daha büyük boyutlarda ise malignite sıklığının daha fazla artmadığı bulunmuştur (32).

2.4 Tiroid Nodüllerine Klinik Yaklaşım

2.4.1 Genel Değerlendirme

Nodüllerde malignite oranı %4 ile %6,5 arasındadır (26). Malignite prevalansının daha yaygın olduğu gruplar; çocuklar, 30 yaş altı ve 60 yaş üstü yetişkinler, ailede tiroid kanseri varlığı, baş ve boyun bölgesine radyasyon alma öyküsü olan hastalardır (33). Lezyonların çoğu benignidir. Ancak tiroid nodüllerinin yaklaşık %5'inde görülebilecek malignite riskinin dışlanması gerekmektedir. Bu nedenle klinik açıdan önemlidir (1).

Tiroid nodülleri; hastanın kendisinin fark etmesi, ağrı veya şişlik gibi semptomlar vermesi sonucu karşımıza çıkabilmektedir. Aynı zamanda klinisyen tarafından rutin fizik muayene (FM) ve istenen tiroid US ile saptanabilirken, bazen de karotis US, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya fludeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET/BT) gibi görüntülemelerde rastlantısal olarak tespit edilmektedir. Genel popülasyonda FM'de saptanmamış nodüller ile aynı boyuttaki palpe edilebilir nodüller arasında malignite riski yönünden fark olmadığı görülmüştür (34). Bundan dolayı herhangi bir nodül saptanan hastada, nodülün fonksiyon durumu, malignite riski, bası semptomlarının olup olmadığı değerlendirilmelidir. İlk aşamada tanısal yaklaşım; anamnez, FM, serum TSH ölçümü ve US'yi içermektedir. Sonrasında gerekir ise tiroid sintigrafisi veya TİİAB planlanmalıdır.

2.4.2. Anamnez ve Fizik Muayene

Anamnez ve fizik muayene, malignite riskini öngörmede tek başına yeterli olmamaktadır. Ancak bazı dikkat edilmesi gereken noktalar bulunmaktadır. Anamnezde çocuklukta radyoterapi öyküsü, iyonize radyasyona maruziyet, akromegali, ailede veya birinci derece yakınlarında tiroid kanseri veya kanser sendromları hikayesinin varlığı sorgulanmalıdır. Yaş, cinsiyet, nodülün yeri, kıvamı, boyutları, büyüme hızı, ağrı veya bası bulgularının (öksürük, nefes darlığı, yutma güçlüğü) olup olmadığı önemlidir. 20 yaşın altında ve ileri yaşta malignite riski daha yüksektir. Nodüller kadınlarda daha sık görülmesine rağmen, erkek cinsiyet malignite

risk faktörlerindedir. Lezyonun hızlı büyümesi malignite lehinedir. Ağrı ise subakut tiroidit veya benign nodül içi kanamalarda daha sık görülmektedir. Fizik muayenede sert ve sabit bir kitle, obstruktif bası semptomları, servikal lenfadenopati veya vokal kord paralizisi gibi bulgular malignite olasılığını düşündürmektedir (1).

2.4.3 Serum TSH

Tiroid nodülü tespit edilen tüm hastalarda tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir. TSH maligniteyi öngörmeye bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. TSH düzeyleri <0,4 mU/L, 0,4-0,9 mU/L, 1-1,7 mU/L, 1,8-5,5 mU/L ve >5,5 mU/L aralıklarında sınıflandırılarak yapılan bir çalışmada malignite oranları sırasıyla %2.8, %3.7, %8.3, %12.3, %29,7 olarak bulunmuştur (35). Aynı zamanda malignite tanısı konulduğunda, saptanan daha yüksek TSH düzeylerinin kanserin ileri evreleri ile ilişkili olduğu görülmüştür (36). Nodüle yönelik yapılan US'nin yanında serum TSH düzeyi düşük gelirse, hipertiroidi ileri değerlendirmesi yapılmalıdır. Tedavi yönünden serbest T3, serbest T4 düzeyleri bakılmalıdır. Rutin değerlendirmede yeri olmamakla birlikte, hipertiroidi'nin eşlik ettiği özellikle 15 mm üzerinde nodül boyutları varlığında, ayırıcı tanı için radyonüklid tiroid sintigrafisi ile nodülün fonksiyon durumu ortaya konmalıdır. Çoğu tiroid kanseri iyodu konsantre etme yetersizliğinden dolayı hipoaktif görünüm vermektedir. Nodülün fonksiyone olması durumunda ise TİİAB gerekmeyebilir. Serum TSH düzeyi normal veya yüksek saptandığında, nodülün sonografik paterninin biyopsi endikasyonu kriterlerini karşılayıp karşılamadığı incelenmelidir (1).

Tablo 2.2. NHANES-III TSH Düzeyleri (1)

Genel olarak TSH düzeyi aralığı	0.35 mU/mL – 4.5 mU/mL
Yaşa göre TSH üst sınırları (97.5'inci persantil)	
20-29 yaş arası	3.5 mU/mL
50-70 yaş arası	4.5 mU/mL
80 yaş üzeri	7.5 mU/mL

2.4.4 Tiroid Ultrasonografisi

Bilinen tiroid nodülü veya şüphesi olan tüm hastalara tiroid US yapılmalıdır. Ultrasonografi ile değerlendirme; FM, sintigrafi ve BT'den daha fazla anatomik ve tanısal detay sağlamaktadır (37). Fizik muayenede veya diğer radyolojik görüntülemeler (BT, MRG, FDG-PET/BT) ile insidental olarak saptanan nodüller, tiroide yönelik tanısal US ile değerlendirilmelidir. Ancak bilinen tiroid nodülü ve şüphesi olmayan hastalarda, palpe edilemeyen malignite taraması yönünden US ile rutin görüntüleme önerilmemektedir (38).

Tiroid US ile malignite riskini ortaya koymak amaçlanmaktadır. Bazı özelliklerin varlığı ile riskin arttığı bilinmektedir. Prediktif değerinin değişkenliği nedeniyle malignite ekartasyonunda tek başına US yeterli olmamaktadır. Ancak ultrasonografik bulgular, ince iğne biyopsisi yapılacak nodüllerin seçiminde yol göstericidir. Bir tiroid nodülü tanımlanırken nodülün lokalizasyonu, boyutu, ekojenitesi, kompozisyonu, şekli, kenar düzeni, halo varlığı, kanlanması, kalsifikasyon varlığı not edilmelidir (1).

2.4.5 Hipertiroidi ve Tiroid Sintigrafisi

Hipertiroidi mevcut hastalarda etiyolojik inceleme yapılması gerekmektedir. Sintigrafi ve radyoaktif iyot yakalama testi yapılmasının amacı nodülün fonksiyonel durumunu belirlemektir. Hipertiroidi ayırıcı tanısında önemli olan tiroid sintigrafisinde dokunun radyoaktif iyot (RAI) tutulum düzeyi ölçülmektedir. İyodun radyoizotoplarından olan 123-I, 131-I veya teknesyum-99m perteknetat kullanılmaktadır. RAI tutulumunun yetersiz olması tiroid malignitelerinin çoğunda görülmektedir (33). Tiroid malignitelerinin bir kısmında perteknetat tutulumu vardır. Bu nedenle başta 123-I olmak üzere mümkünse diğer izotopların kullanılması önerilmektedir (39). Ayrıca bazı benign nodüller de iyodun organifikasyonunda yetersiz kalarak soğuk nodül görünümü verebilirler. Çevre tiroid dokusundan daha az RAI tutulumu olan soğuk nodüllerin değerlendirilmesinde, TİAB endikasyonu kriterleri göz önüne alınmalıdır (1).

Palpe edilebilenlerin yaklaşık %7'sini oluşturan otonom hormon üretiminin olduğu nodüller, TSH düzeylerinin baskılanmasına neden olabilmektedir. Hiperfonksiyone olan "sıcak nodül" varlığında malignite riski düşük olduğundan dolayı TİİAB gerekmebilir (40). Sintigrafinin iki boyutlu bir görüntüleme yöntemi olması nedeniyle, tiroid dokusundan ayıramayan küçük veya TSH düzeyini baskılayacak düzeyde hormon üretimi olmayan nodüllerde, sintigrafide belirsiz görünüm ile karşılaşılmaktadır. Bu grupta nodülün sonografik özellikleri TİİAB için yol gösterici olmalıdır (41). Gebelikte radyonüklid tarama yapılması kontrendikedir. Emziren kadınlarda radyonüklid taraması yapılacak ise hangi izotopun kullanılacağına göre belirli bir süre emzirmeye ara verilmelidir (42).

2.4.6 Ötiroidi ve Hipotiroidi

Serum TSH düzeyleri normal veya yüksek olan hastalarda, cerrahi rezeksiyon gerektiren nodüllerin belirlenmesinde sonografik kriterlere göre planlanan TİİAB işlemi en doğru yöntemdir (38). Hipotiroidi mevcut hastalarda ise ek etiyolojik araştırma yapılması gerekmektedir.

2.4.7 Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsileri

TİİAB, nodülün benign-malign ayrımını sağlayabilecek en uygun ve güvenilir yöntem olup altın standart testtir (43). Nodülün US özelliklerine göre endikasyon belirlenmektedir. Malignite tespitinde spesifik olduğu bilinen özellikler tek başlarına değerlendirildiklerinde, sensitivitenin düşük olduğu görülmüştür. Bu nedenle nodülün kapsamlı incelenerek, ortaya konulan sonografik paternine göre biyopsi yapılacak nodülün seçiminin yapılması daha doğru bir yaklaşımdır. Takip ve tedavinin standardize edilmesi açısından, uyumlu sonuçlar elde edilmiş olan Bethesda Sistemi'nde tanımlanan tanı sınıflamalarına göre sitoloji raporu düzenlenmektedir (1).

Tablo 2.3. Tiroid Sitopatoloji Raporlamasında Bethesda Sistemi (2)

Bethesda sınıfı	Tanısal kategori	Malignite riski (%)
I	Tanısal olmayan (yetersiz materyal)	5-10
II	Benign	0-3
III	Önemi belirsiz atipi (AUS) veya önemi belirsiz foliküler lezyon (FLUS)	10-30
IV	Foliküler neoplazi (veya foliküler neoplazi şüphesi)	25-40
V	Malignite şüphesi	50-75
VI	Malign	97-99

2.4.8 Diğer Testler

A) Serum Kalsitonin

Kalsitonin düzeyleri, medüller tiroid kanseri açısından önemlidir. Tiroid nodüllerinde rutin ölçümünün yapılması ise tartışmalıdır (44). Beraberinde pentagastrin stimülasyon doğrulayıcı testine erişimin kısıtlılığı, gizli medüller tiroid karsinomunu ayırabilecek bir eşik değer düzeyinin belirlenememesi, yüksek yanlış pozitiflik oranı, küçük boyutlarda öneminin belirsizliği nedeniyle kalsitoninin kullanımı yönünde ek araştırmalara ihtiyaç vardır. Kalsitonin ölçümü yetersiz biyopsilerde, medüller tiroid kanseri veya multipl endokrin neoplazi 2 sendromları şüphesi varsa yararlı olabilmektedir (33).

B) Serum Tiroglobulin ve Antitiroid Peroksidaz

Tiroglobulin (Tg) ve anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) düzeylerinin benign-malign ayırımında faydalı olmaması nedeniyle nodül değerlendirmesinde yeri yoktur (33).

C) Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Bilgisayarlı Tomografi

Rutin nodül değerlendirmesinde MRG ve BT'nin yeri yoktur. Retrosternal yayılım gösteren tiroid dokusu, bası bulguları varlığında veya metastatik tiroid kanseri takibinde kullanılabilir (1).

D) Pozitron Emisyon Tomografisi

Tiroid dışı kanser tanılı hastalarda, insidental görülen nodüllerdeki malignite insidansının yüksek olduğu söylenebilir (45). Hipertiroidi eşlik eden, sintigrafide hiperaktif görünümde nodüller için biyopsi kararı konusundaki optimal yaklaşım net değildir. FDG-PET/BT taramalarında fokal FDG tutulumu olan 1 cm ve üzerindeki rastlantısal saptanan tiroid nodülleri için ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisinin yapılması gerekmektedir (38). Hastada olası bir hashimoto tiroiditi varlığında FDG tutulumu tüm bezde görülebilmektedir. Dolayısıyla bu hastalarda, FDG tutulumunun nodüle özgü olup olmadığının tespiti için görüntülerin ayrıntılı incelenmesi uygun olacaktır (33).

2.5 Tiroid Nodülünün Değerlendirilmesinde Ultrasonografi

2.5.1 Giriş ve Terminoloji

Görüntüleme yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşması ile birlikte tiroid nodüllerinin prevalansı artmaktadır. Yaklaşık %4 ile %6,5 arasında olan malignite görülme oranı, nodülün klinik olarak değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır (26). Öncelikli yaklaşım, nodüllerdeki bu kanser riskinin ekartasyonudur. Bu amaçla tiroid US, günümüzde fizik muayenenin tamamlayıcısı olarak düşünülebilir. Mevcut yöntemler ile 2 mm'ye kadar olan yapılar gerçek zamanlı olarak tanımlanabilmektedir. Tiroid bezi, nodül ve komşu anatomik yapıların özelliklerinin karakterizasyonu, yüksek riskli gruplarda epidemiyolojik nodül taraması, nodüllerin klinik takibi ve biyopsi sırasında rehber olarak tiroid US kullanılmaktadır. Palpe edilemeyen nodüller ile palpe edilebilen nodüller arasında malignite riski yönünden fark olmadığı görülmüştür (46). Bu nedenle fizik muayenede veya diğer radyolojik görüntülemeler

ile insidental olarak saptanan nodüller de tiroide yönelik ultrasonografi ile değerlendirilmelidir (38). Tiroid US, nodüllerin saptanmasında en hassas yöntemdir. Ultrasonografik bulgular tam anlamıyla histopatolojik sonuçlar ile uyumlu olmasa da TİİAB ve cerrahi ihtiyacının öngörülmesinde yararlı klinik bilgiler sağlamaktadır. Tiroid US, TİİAB ile birlikte tiroid nodülü olan bir hastada klinik önem arz etmektedir (1).

Tablo 2.4. **Tiroid Nodülü Terminolojisi-1 (1)**

<ul style="list-style-type: none">• Homojen eko: Eko dağılımının benzer olması.• Heterojen eko: Eko dağılımı farklı olması.• Kistik: Sesi tam olarak tutup geri yansıtmayan tamamen siyah görünen sıvı oluşum.• Solid: Nodülün tama yakınının yumuşak dokudan oluşması (sıvı kısmı %10'dan az).• Kompleks (karışık)(mikst) eko paterni: Hem kistik hem solid yapılar içeren yapı.• Mikst baskın olarak solid: Sıvı miktarının %10'dan fazla %50'den az olması.• Mikst baskın olarak kistik: Sıvı miktarının %50'den fazla %90'dan az olması.• Anekoik: Eko yansıması olmayan yapı.• Hiperekojen: Sesi yansıtan yapı. Tiroide göre beyaz, açık ton.• Hipoekoik: Sesi az yansıtan yapılar. Tiroide göre siyah, koyu ton.• Belirgin hipoeikoik: Boyun önü kaslara göre daha siyah, koyu ton.• İzoekoik: Çevre tiroid dokusu ile benzer eko yoğunluğuna sahip yapı.• Akustik gölge (sonic tail): Sesin lezyon arkasında kaybına bağlı siyah bir kuyruk görünümü.• Kalsifikasyonlar: Dokuda kalsiyum çökmesine bağlı kuyrukları olan parlak beyaz yapılar.• Makrokalsifikasyon: >1 mm geniş, posterior akustik gölgelenmesi olan kaba kalsifikasyon.• Mikrokalsifikasyon: <1 mm küçük yuvarlak kalsifikasyon.• Yumurta kabuğu-çizgisel kalsifikasyon: Nodülü çevreleyen ince ekojenik çizgi.
--

Tablo 2.5. **Tiroid Nodülü Terminolojisi-2 (1)**

<ul style="list-style-type: none">• İyi sınırlanmış: Tiroid dokusundan keskin olarak ayrılabilen nodül.• Düzensiz sınırlı: Tiroid dokusundan ayrılabilen nodül.• Belirsiz sınırlı: Tiroid dokusundan tam olarak ayrılamayan nodül.• Düzensiz sınırlı: Tiroid dokusundan ayrılabilen fakat girinti ve çıkıntıları olan nodül.• Spiküle: Birden fazla keskin girinti.• Mikrolübüle: Birden fazla keskin olmayan girinti.• Oval: Ön-arka çapı, transvers çapından küçük olan nodüller.• Yuvarlak: Ön-arka çapı, transvers çapına eşit olan nodüller.• İrregüler: Ovoid veya yuvarlak dışında düzensiz şekilli nodüller.• Genişliğinden uzun: Ön-arka (AP) çapı, transvers (T) çapından büyük olan nodül (AP/T >1).• Tip I Vaskülarite: İntranodüler veya perinodüler akım olmaması• Tip II Vaskülarite: Hafif intranodüler ve belirgin perinodüler akım olması• Tip III Vaskülarite: Belirgin intranodüler ve hafif perinodüler akım olması.• Süngerimsi görünüm: Solid doku içerisinde küçük kistik alanların septalarla ayrılması• Kuyruklu yıldız görüntüsü: Sesin solid doku ve sıvı içerisinde farklı iletim hızlarında ilerlemesi ve kistik komponent içindeki solid debrilerin yankılanma artefaktlarına bağlı kuyruk gibi parlak ekojenik görünüm vermesi.

2.5.2 Ultrasonografik Patern:

Tiroid nodülleri, çevre parankimden ayırt edilebilen lezyonlardır. US raporunda belirtilmesi gereken özellikler Tablo 2.6’da verilmiştir. Tiroid malignitesi için patognomonik bir ultrasonografik bulgu yoktur. Tiroid US özelliklerinin benign ve malign kriterleri Tablo 2.7’de kategorize edilmiştir.

Tablo 2.6. **Tiroid US Rapor Sistemi: Nodül Değerlendirmesi (1)**

<ul style="list-style-type: none">• Nodül boyutları 3 boyutlu ve mm cinsinden belirtilmeli• Nodülün bez içindeki lokasyonu belirtilmeli• Anterior-posterior/transvers oranı (yükseklik>genişlik) not edilmeli	
Ekojenite	Kompozisyon
Hiperekoik	Kistik
İzoekoik	Solid
Hipoekoik	Kompleks (mikst)
Belirgin hipoeoik	
Kalsifikasyon	Doppler vaskülarizasyon
Kalsifikasyon yok	Avasküler (tip 1)
Makrokalsifikasyon	Belirgin periferik (tip 2)
Yumurta kabuğu (egg-shell) kalsifikasyon	Belirgin nodül içi (tip 3)
Mikrokalsifikasyon	
Kenar düzeni	Halo
İyi ayrılabilen düzenli	Halo yok
Belirsiz ve düzensiz	Kalın veya ince – Sürekli veya kesikli

Tablo 2.7. **Tiroid Nodüllerinin Benign ve Malign Özellikleri (1)**

Benign	Malign
Hiperekojenite	Hipoekojenite
Kesintisiz makrokalsifikasyon	Mikrokalsifikasyon
Düzenli sınırlar	Kenar düzensizliği
Halo varlığı	İnkomplet halo veya halo yokluğu
Vaskülarite yokluğu (Tip 1) veya periferik vaskülarite (Tip2)	İntranodüler kanlanma (Tip 3)
Reaktif servikal lenfadenopati	Patolojik servikal lenfadenopati varlığı
Spongiform nodül	Transvers kesitte yükseklik>genişlik şeklinde nodül
Saf kistik nodül	Ekstratiroidal yayılım ve invazyon
	Nodülde zamanla boyut artışı olması

Kriterlerin malignite tahmini büyük ölçüde değişkenlik göstermektedir. Bir populasyon çalışmasında, 831 hastada teşhis edilen 849 nodülün retrospektif olarak değerlendirilmesinde, en az bir malign özelliğin varlığının duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %83 ve %74 olarak bulunmuştur (47). 900 hasta, 1244 nodülden oluşan başka bir seride ise ultrasonografik olarak malign olarak değerlendirilen 233 nodülün %76,8'inde TİİAB ile malign sitoloji geldiği görülmüştür (48). Bulgular göstermektedir ki, US tek başına tanı ve cerrahiye yönlendirilecek hastaların seçimi için yeterli olmasa bile, özellikle multinodüler tiroid bezi varlığında, biyopsi için seçilecek nodüllerin tanımlanması için faydalıdır. Malignitenin ekartasyonunda tek başına özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek bir kriter olmaması nedeniyle ultrasonografik özellikler göz önüne alınarak “TIRADS (Thyroid imaging reporting and data system)” risk sınıflandırma sistemleri oluşturulmuştur. Bu sınıflamaların araştırılan hasta grubu populasyonunda yapıldığı ve US ile görüntülemenin subjektif olduğu bilinmelidir (1).

a) Ekojenite

Nodülün ekojenitesi normal tiroid dokusu referans alınarak hiperekoik, izoekoik ve hipoekoik olarak tanımlanmaktadır. Boyun ön kaslarına kıyasla daha zayıf eko sinyali olması durumunda ise belirgin hipoekoik olarak belirtilmektedir. Malign

tiroid nodülleri genellikle hipoekoik olarak izlenmektedir. Yapılan bir araştırmada tiroid kanserlerinin %62'sinin hipoekoik olduğu gösterilmiştir (49). Ancak benign tiroid nodüllerinin yaklaşık yarısı da hipoekoiktir (1). Hipoekoik bir görünümün duyarlılığı %53, özgüllüğü %73'tür (47). Nodülün hipoekoik ekojenitesinin belirgin olmasının malignite spesifitesinin daha yüksek olduğu söylenebilir. Hiperekoik nodüllerde malignite riskinin yaklaşık %1 olması, bu ekojenitedeki nodüllerin biyopsi endikasyonuna sahip olmayacağı anlamına gelmemektedir (1).

b) Kenar Düzensizliği

Nodüllerin sınırlarının tanısal değerinin düşük olduğu bilinmekle birlikte, malign nodüllerde kenar düzensizliği daha belirgin gözlenmektedir. Ayrıca papiller tiroid kanseri varlığında belirsiz ve iyi sınırlı olmayan kenarlı yapı, malignite agresiflik derecesine işaret edebilir (48).

c) Halo

Doppler ile görüntülemeye genellikle vasküler olduğu görülen, nodül etrafındaki damarların basısıyla ortaya çıktığı düşünülen, nodül çevresindeki bezden daha az ekojenik sonolusent halka; halo olarak tanımlanmaktadır. Halonun düzensizliği, kalınlığı veya hiç olmaması malignite ile ilişkilendirilse de duyarlılığı %64 ve özgüllüğü %61 olup düşüktür (50).

d) Kalsifikasyon

Kalsifikasyon, US'de hiperekoik noktalanmadır. Hem iyi hem de kötü huylu nodüllerde saptanabilmektedir. Mikro, makro ya da yumurta kabuğu şeklinde görülebilir. Kaba kalsifikasyon adı verilen amorf makrokalsifikasyon en sık görülen tiptir. Kaba kalsifikasyonlar, ultrasonda distalde akustik gölgelenmeye neden olmaktadır. Makrokalsifikasyonlar nodül çevresinde yoğunlaşarak yumurta kabuğu şeklinde kalsifikasyon görünümü de verebilir. Bu tip kalsifikasyonlar ile benign nodüllerde sık karşılaşılmaktadır (1). Ancak kronik süreç sonucu dejenerasyon mevcut bazı malign tiroid nodülleri de makrokalsifikasyon içerebilir (51). Tiroid medüller kanserlerinde geniş kalsifikasyon alanları izlenebilir (46). Aynı zamanda kalsifikasyonun düzensiz ve kesikli olması malignite bulgusu olabilir. Biyopsi sonrası

oluşan işleme sekonder gelişen bazı alanlar santral makrokalsifikasyonlar olarak izlenebilmektedir (1).

Mikrokalsifikasyonlar ise nodül içinde 1 mm'nin altında akustik gölgelenmeye yol açmayan noktasal oluşumlardır. Bu noktasal kalsifikasyonların papiller karsinomlarda mikroskobik psammom cisimciklerini düşündürmesi, varlığının yüksek malignite riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Punktat kalsifikasyon içeren vakaların yaklaşık 1/3'ünde tiroid kanseri olduğu saptanmıştır (46). Hiperekoik alanın aynı ekojenitede bir kuyruk görünümünün de eşlik etmesi (kuyruklu yıldız görüntüsü) bir artefakt olarak değerlendirilmektedir. Sıklıkla kolloid yapı kaynaklı olan bu durum gerçek bir mikrokalsifikasyon olarak kabul edilmemektedir. Bir nodülde makrokalsifikasyona mikrokalsifikasyon eşlik ettiği durumlarda, mikrokalsifikasyon olduğu göz önüne alınarak riskli olarak değerlendirilmektedir (1).

e) Kompozisyon

Solid, mikst, kistik ve saf kist olarak değişen yapıda nodüller saptanabilmektedir. Mikst nodüller; içindeki solid ve kistik yapının oranına göre baskın olarak solid (%10'dan fazla, %50'den az kistik kısım) baskın olarak kistik (>%50'den fazla, <%90'dan az kistik kısım) olmak üzere alt gruplara ayrılabilir. En sık karışık yapıda nodüller görülmektedir. Bu yapı kistik dejenerasyon veya kanama kaynaklıdır. Saf kistik nodüller ise benign olup nadir görülmektedir (1).

Nodülün benign olduğunu kuvvetle ihtimal öngördürebilecek US bulgularından en yaygın, nodülün en az %50'sini içeren içeren mikrokistik boşlukların bir araya gelmesiyle süngerimsi veya bal peteği nodül olarak tanımlanan katmanlı görünümdür (47). Mikrokalsifikasyonlardan ayrılması gereken kolloid birikimine bağlı ortaya çıkan bu yapıya sahip nodüller sıklıkla iyi huyludur (46).

f) Şekil

Yüzey alanının hacime oranının yüksek olması nedeniyle tümör hücrelerinin beslenmesinin daha kolay olduğu, genişliğinden uzun sferik yapılı nodüller malignite yönünden riskli bulunmuştur (1). Bir çalışmada, ön-arka (AP) çapın transvers (T) çapa

oranının (AP/T) ≥ 1 olmasının; kanseri saptamada mikrokalsifikasyon veya kenar düzensizliği gibi diğer malignite şüpheli özelliklerden daha faydalı olduğu görülmüştür (52).

g) Vaskülarizasyon

Doppler US ile akım paterni incelenmektedir. Vaskülarizasyon özelliklerine göre nodüller; kanlanma yok (Tip 1), perinodüler kanlanma (Tip 2), intranodüler ve nodülün tamamında kanlanma (Tip 3) olarak kategorize edilmektedir. Şu anki bilgiler ışığında, doppler vaskülarizasyonun benign-malign patolojiyi güvenilir şekilde ayırt etmesi yönündeki çalışmalar çelişkilidir. Nodül merkezindeki kanlanma fazlalığının, malignite yönünde bir bulgu olduğu ifade edilmiştir. İntranodüler (Tip 3) kanlanma spesifik bir bulgu değildir (1). Yapılan bir çalışmada Tip 3 patern, malign nodüllerin yaklaşık %74'ünde saptanmıştır (53). Malign nodüllerin %22'sinde ise Tip 2 vaskülarite olduğu bilinmektedir (1). Ancak başka bir çalışmada, tiroid malignitelerin çoğunda intranodüler kanlanma saptanmamıştır (54). Bunun yanında hipervaskülarite, papiller tiroid kanserine kıyasla medüller tiroid kanserlerinde daha sık görülmektedir (55).

h) Boyut

Nodül boyutu ile malignite arasında doğrudan bir ilişki olmamakla birlikte büyük çap ve hacim, yüksek tiroid kanseri riski ve prognoz ile bağlantılı olabilir (46). 2 cm'den büyük nodüllerde daha küçük boyutlara kıyasla malignite daha yaygın görülmektedir (31). Bazı çalışmalarda ise 4 cm'ye kadar olan nodüllerde riskin giderek yükseldiğini, daha büyük boyutlarda ise malignite sıklığının daha fazla artmadığı bulunmuştur (32). Nodül hacmi ön-arka çap x genişlik x uzunluk x $\pi/6$ formülü ile hesaplanmaktadır. Nodül boyut ve hacmi özellikle takipte önemlidir. Benign nodüllerin beş yıllık takibinde 1/3'ünün büyüdüğü, 1/3'ünün değişmediği, 1/3'ünün ise küçüldüğü gözlenmiştir. Büyüme tanımı; 2 boyutta en az 2 mm, nodül çapında %20, nodül hacminde %50'lik artış olarak ifade edilebilir (1).

2.6 Nodül Değerlendirilmesinde Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi, nodüllerin malignite ekartasyonu açısından değerlendirilmesi ve cerrahi için hasta seçiminin yapılması amacıyla günümüzde kullanılan en doğru yöntemdir (2).

2.6.1 Teknik ve Materyal Yeterliliği

TİİAB, hastaneye yatışı gerektirmeyen güvenli bir tanı prosedürüdür. Sitolojik inceleme veya moleküler testler için doku örneklerinin alınması amaçlanmaktadır. Yetersiz tanı oranlarını azaltmak amacıyla US eşliğinde yapılması önerilmektedir. Sitoloji sonucunda tanısal olmayan bir sonuca neden olabileceği ve olası komplikasyonlardan dolayı, kanama riski içeren işlemlerden kaçınılması gerekmektedir. Bu bağlamda, aspirin, klopidogrel gibi anti-agregan ilaçların işlemden 5-7 gün önce kesilmesi önerilmekle birlikte, eğer ilgili komorbidite yönünde yüksek komplikasyon riski olan bir hasta ise ilaçlar kesilmeden prosedürün yapılabileceği belirtilmektedir (56). Klinisyenler, antikoagülan olarak varfarin kullanan bireylerde ise INR'nin (international normalized ratio) terapötik aralıkta olması gerektiğini ifade etmektedir (1). Yeni jenerasyon antikoagülan kullanımında ise ilaç kesilmesine gerek olmadığına dair görüşler vardır (57).

Lokal anestezi sıklıkla gerekmemekle birlikte, 1-2 mL %1-2 lidokain hidroklorid verilerek işlem yapılabilir (58). Biyopsi, boyun ekstansiyonunda supin pozisyonda yapılmaktadır. Lineer prob yardımıyla, 10 mL enjektöre takılmış 24-26 gauge ince iğne ile nodül içerisinde, nodülün tamamından numune toplama amacıyla birkaç defa geçiş yapılarak nodülden örnek toplanır. Kistik dejenerasyon mevcudiyeti yetersiz sonuçlara neden olabilmektedir (59). Mikst yapıdaki nodüllerde solid komponentten örnekleme yapmak, yetersiz tanısal sonuçları azaltacaktır. Tecrübenin artışı ile solid nodüllerin yaklaşık %94'ünde yeterli numune materyalleri alınabilmektedir (60).

Ortak bir terminoloji kullanılması amacıyla biyopsi sonuçlarının raporlanması "Bethesda Sistemi" ile yapılmaktadır. Biyopsi sonrası izlem ve tedavi protokolü de önem taşımaktadır. Sitoloji sonuçlarının yetersiz gelmesi durumunda, ikinci bir

biyopsi yapılması gerekebilmektedir. Tekrarlanan biyopsilerin yaklaşık %7'sinde de tanı konulamamaktadır (1). Bu nodüllerdeki normale göre yüksek malignite oranı nedeniyle bu durum klinik önem taşımaktadır. Beraberinde riskli US özelliklerinin eşlik etmesi durumunda hastalara cerrahi önerilmelidir. TİİAB'lerin yanlış negatifliği yaklaşık %1,7'dir (1). Zamanla şüpheli US özelliklerinin görülmesi veya anlamlı boyut artışı durumunda tekrar biyopsiler gerekebilmektedir. Bir çalışmada ise tekrarlanan TİİAB sonrası da benign sitolojinin alındığı hastalarda, iyi huylu hastalık varlığı oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (61).

2.6.2 Sınıflandırma ve Endikasyon:

Sonografik özelliklerine göre nodül risk sınıflandırması bazı farklılıklar dışında farklı kılavuzlarda benzerdir. Avrupa Tiroid Derneği (European Thyroid Association, ETA) ve Amerikan Tiroid Derneği (American Thyroid Association, ATA) US sınıflamaları ve önerileri sırasıyla tablo 2.8 ve tablo 2.9'da verilmiştir. Ayrıca her iki rehber de nodüle eşlik eden şüpheli lenf nodları olması durumunda TİİAB yapılmasını önermektedir.

Tablo 2.8. EU-TIRAD Sınıflandırması ve ETA'nın TİİAB Önerileri (62)

	Sonografik patern	US özellikleri	Öneri
EU-TIRADS 1	Normal	Nodül yok.	-
EU-TIRADS 2	Benign (Risk ~%0)	Anekoik veya süngerimsi	Baskı yapıyorsa TİİAB
EU-TIRADS 3	Düşük risk (Risk %2-4)	Tamamen izoekoik veya hiperekoik	>20 mm ise TİİAB
EU-TIRADS 4	Orta risk (Risk %6-17)	Hafif hipoekoik	>15 mm ise TİİAB
EU-TIRADS 5	Yüksek risk (Risk %26-87)	Yüksek risk özelliklerinden en az bir tanesinin olması: <ul style="list-style-type: none"> • Oval olmayan şekil • Düzensiz sınır • Mikrokalsifikasyon • Belirgin hipoekoik 	>10 mm ise TİİAB <10 mm ise TİİAB veya aktif takip

Tablo 2.9. ATA Sonografik Patern, Malignite Riski ve TİİAB Önerileri (38)

Sonografik patern	US özellikleri	TİİAB öneri
Yüksek şüpheli (Risk >%70-90)	Solid hipoekoik veya solid hipoekoik komponenti olan parsiyal kistik nodül ve özelliklerden* en az biri olan	≥10 mm
Orta şüpheli (Risk <%10-20)	Solid hipoekoik nodül (özelliklerden* hiçbiri olmayan)	≥10 mm
Düşük şüpheli (Risk %5-10)	Solid veya solid komponenti olan parsiyel kistik izo/hiperekoik nodül (özelliklerden* hiçbiri olmayan)	≥15 mm
Çok düşük şüpheli (Risk <%3)	Spongiform veya parsiyel kistik nodül (tanımlanan düşük-orta-yüksek şüpheli paterne uymayan)	≥20 mm veya takip
Benign (Risk <%1)	Solid komponenti olmayan saf kistik nodül	Yok (semptomatik aspirasyon)
*İrregüler sınırlar (infiltratif, mikrobüle), mikrokalsifikasyonlar, yükseklik>genişlik şekil, periferel kalsifikasyon+yumuşak doku komponentinin dışı invazyonu, ekstratiroidal yayılım		

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi endikasyonu, temel olarak nodülün ultrasonografik paternine göre belirlenmektedir. Nodül sayısının fazla olması

durumunda öncelikle şüpheli sonografik özellikleri olan nodüllere biyopsi planlanmalıdır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) tarafından önerilen endikasyon şeması tablo 2.10’da gösterilmektedir.

Tablo 2.10. TEMĐ Malignite Riski Tanımlaması ve TİİAB Önerileri (1)

Risk kategorisi	US özellikleri	TİİAB öneri
Benign (Risk sırasıyla %0, <%2-3, <%1)	<ul style="list-style-type: none"> Saf kist veya Süngerimsi nodül veya Kanlanan solid komponente sahip olmayan kistik nodüller 	Boşaltma veya perkütan etanol enjeksiyonu amaçlı uygulanabilir
Düşük risk (Risk <%5)	<ul style="list-style-type: none"> İzo/hiperekoik nodüller veya Kanlanan solid komponente sahip olan kistik nodüller 	≥20 mm
Orta risk (Risk %10-20)	<ul style="list-style-type: none"> Hipoekoik nodüller 	≥15 mm
Yüksek risk (Risk >%60)	<ul style="list-style-type: none"> Yüksek risk özelliklerinden herhangi birine sahip nodüller* 	>10 mm
<p>*Yüksek risk özellikleri: Mikrokalsifikasyon, düzensiz kenar, yükseklik>genişlik şekli olan nodül, kesintili periferal kalsifikasyon+yumuşak doku komponentinin dışa invazyonu, ekstratiroidal yayılım, patolojik LAP varlığı</p>		

Biyopsi sonuçlarının raporlanması her biri farklı bir yönetim planı gerektiren altı ana sitolojik kategori içeren Bethesda Sistemi ile yapılmaktadır. TEMĐ tarafından önerilen nodülün sitolojik tanımlamasına göre malignite riski, takip ve tedavi seçenekleri algoritması tablo 2.11’de görülmektedir.

Tablo 2.11. Sitolojik Tanı Kategorisine Göre Takip ve Tedavi Stratejisi (1)

Kategori	Tedavi önerisi
I. Tanısal olmayan (yetersiz materyal, non-diagnostik)	TİİAB tekrarı/US eşliğinde
II. Benign	İzlem
III. Önemi belirsiz atipi (AUS) veya önemi belirsiz foliküler lezyon (FLUS)	Sonografik riske göre hemen veya 3 ay sonra TİİAB tekrarı/US eşliğinde
IV. Foliküler neoplazi (veya foliküler neoplazi şüphesi)	Lobektomi
V. Malignite şüphesi	Lobektomi veya TTx
VI. Malign	Lobektomi veya TTx

I) Tanısal Olmayan

Sitoloji raporunda tanısal olmayan materyaller yetersiz kabul edilmekte olup görülme oranları %3 ile %10 arasında değişmektedir (63). Bethesda I sitolojilerde malignite riskinin %5 ile %10 arasında olduğu görülmüştür (2). Bu kategorideki biyopsi sonuçları sonrası US eşliğinde TİİAB'nin tekrarlanması gerekmektedir (38).

II) Benign

Normal tiroid dokusu, adenomatoz veya multinodüler guatr, kronik lenfositik (Hashimoto) tiroidit, subakut granülomatöz tiroidit patolojileri; benign raporlanan sitolojiler olarak özetlenebilir (63). Bethesda II sitolojilerde malignite riskinin yaklaşık <%3'ün altında olduğu görülmüştür (2). Papiller tiroid kanserinde de lenfositik infiltrasyon alanlarının olması, Hashimoto tiroiditi tanılarında yanlış negatif biyopsi

sonuçlarına yol açabilmektedir (63). Biyopside benign gelen nodüllerde US risk özelliklerine göre TEMD takip önerileri tablo 2.12’de verilmiştir (1).

Tablo 2.12. **İlk Sitoloji Tanısı Benign Raporlanan Nodüllerde Takip (1)**

Sonografik risk	Öneri
Yüksek risk	Hemen veya 3 ay içerisinde TİİAB tekrarı/US eşliğinde
Benign, düşük veya orta risk	USG’yi 6-12 ay sonrasında tekrarlanmalı; anlamlı boyut artışı varsa, risk kategorisi değişirse TİİAB tekrarlanmalı

III) Önemi Belirsiz Atipi/Foliküler Lezyon

Önemi Belirsiz Atipi/Foliküler Lezyon; foliküler neoplazi veya malignite şüphesi yüksek olmayan ancak benign olmayabilecek bulgular görülen lezyonlar için tanımlanan bir kategoridir. Önemi belirsiz atipi (ÖBA, Atypia of undetermined significance, AUS); nükleer atipi veya Hürthle hücreli neoplazm denilmeyecek düzeyde onkositik atipi mevcut olan sitoloji sınıflamasıdır. Önemi belirsiz foliküler lezyon (ÖBFL, Follicular lesion of undetermined significance, FLUS) ise karışık makro-mikrofoliküler paternin oluşturduğu mimari atipi olarak adlandırılabilir (63).

Nükleer atipi (AUS) ve mimari atipi (FLUS) sitolojilerinin; nodüler guatr, papiller kanser, foliküler varyant papiller kanser, foliküler kanser, foliküler varyant papiller kanser ve papiller benzeri nükleer özelliklere sahip noninvaziv foliküler tümör (Noninvasive follicular tumors with papillary-like nuclear features, NIFTP) patolojilerinde görülebildiği gösterilmiştir (64).

Bethesda konferansında, preparatların %7’sinin ÖBA/ÖBFL kategorisine girmesi amaçlanmıştır. Bazı merkezlerde değişen oranlarda olmakla birlikte, yaklaşık %29’lara varan önemi belirsiz atipi/foliküler lezyon kategorisinde sonuçların geldiği görülmüştür (65). Kategoride birlikte tanımlanmalarına karşın önemi belirsiz atipi’de,

önemi belirsiz foliküler lezyona kıyasla daha yüksek malignite riski olduğunu gösteren çalışmalar vardır (66). Genel olarak Bethesda III sitolojilerde malignite riskinin yaklaşık %5 ile %32 arasında değiştiği görülmektedir (67).

ÖBA/ÖBFL tanısı gelen sonuçlar, hem benign hem de malign patolojilerde bulunabilen sitolojiler olmaları nedeniyle genellikle belirsiz olarak tanımlanmaktadır (2). Tekrar yapılan biyopsilerin yaklaşık %32'sinde Bethesda sınıflamasının değiştiği görülmüştür (68). Bu durum, belirsiz biyopsi sonuçları nedeniyle gereksiz olabilecek tiroid cerrahilerinin önüne geçilmesi ve tanısal doğruluğun artırılması amacıyla moleküler analiz testlerinin kullanımının önemli olabileceğini göstermektedir (64). Belirsiz sitolojilerde hastanın yaşı, malignite risk faktörleri, nodül boyutu artışı, US özellikleri ve mümkünse moleküler testler ile tamamlanmış bir klinik değerlendirme yapılması gerekmektedir. Bu kategorideki biyopsi sonuçları sonrası sonografik riske göre hemen veya US eşliğinde 3 ay sonra TİİAB tekrarının yapılması gerekmektedir (1).

FLUS sitopatolojisinde daha belirgin olmak üzere, beraberinde TSH normal düzeyin altında veya alt sınıra yakın izlenen hastalarda, nodül fonksiyon durumunu ve biyopsi ihtiyacını netleştirmek için tiroid sintigrafisi çekilebilir. Tiroid sintigrafisinde hiperfonksiyone nodül saptanan veya tekrar edilen bir biyopsi sonucu benign gelen olgularda moleküler test yapılmasına gerek olmayıp bu hastalar 12-24 ay sonra yapılacak US ile takibe alınabilir. Biyopsi sonucu tekrar Bethesda III gelen; patolojik (özellikle hafif mimari atipi) ve klinik olarak malignite riski yüksek olmayan hastalarda, US ile yakın takip bir diğer seçenektir. Genel olarak, tekrar yapılan biyopsilerde sitolojisi ÖBA/ÖBFL gelen hasta gruplarında; mümkünse moleküler test yapılması, daha önce yapılmamış ise tiroid sintigrafisi ile değerlendirilme ve tanısal tiroid lobektomi cerrahisi yapılması önerilmektedir (64).

IV) Foliküler Neoplazi veya Şüphesi

Hürthle hücreli neoplazi veya şüphesi diye de adlandırılan bu kategorideki mikrofoliküler neoplazmlar; benign adenomlar, iyi diferansiye foliküler tiroid kanserleri, foliküler varyant papiller tiroid kanserleri ve NIFTP'i içermektedir. Hürthle hücreleri, oksifilik sitoplazmaya sahip poliklonal hücrelerdir (63). Bu hücrelerin

olduğu lezyonlarda malignite riski daha yüksek bulunmuştur (69). Ancak benign adenomlar, hashimoto tiroiditi gibi benign patolojilerde de fokal olarak bulunabilmektedir. Nadiren de olsa otonom fonksiyone benign tiroid nodülleri foliküler neoplazm yönünden şüpheli görünebilmektedir (70).

Bethesda IV kategorisinin biyopsiler içinde görülme oranları %15 ile %30 arasında değişmektedir (63). Bethesda IV sitolojilerde malignite riskinin ise %25 ile %40 arasında değiştii görülmektedir (2). Bethesda III kategorisinde de olduğu gibi, foliküler neoplazi veya şüphesi raporlanan sonuçlar genellikle belirsiz olarak adlandırılmaktadır (2). Biyopsi ile nodülün bir kısmının incelenebilmesi nedeniyle Bethesda IV bir mikrofoliküler lezyonun invazyon gösterip göstermediğinin dolayısıyla malign olup olmadığının belirlenmesi için cerrahi ekzizyon gerekmektedir (71). Bu kategoride raporlanan biyopsi sonuçları sonrası lobektomi yapılması önerilmektedir (1). Cerrahi histopatolojide foliküler tiroid kanserleri veya foliküler varyant papiller tiroid kanserleri tanısı alan seçilmiş hastalarda, lobektomi sonrası tamamlayıcı tiroidektomi gerekebilmektedir (64).

V) Malignite Şüphesi

Tiroid kanserini düşündüren ancak net olmayan özelliklere sahip lezyonlar olarak sınıflandırılmaktadır. Bethesda V sitolojilerde malignite riskininin %50 ile %75 arasında değiştii görülmektedir (2). Bu kategoride raporlanan biyopsi sonuçları sonrası lobektomi veya total tiroidektomi yapılması önerilmektedir (1).

VI) Malign

Genellikle kapsül ve vasküler invazyon temelinde tanı konulan foliküler tiroid kanserleri dışında kalan papiller tiroid kanseri, medüller tiroid kanseri, anaplastik tiroid kanserleri, tiroid lenfomaları ve metastazlarını içeren biyopsi raporlama kategorisidir (63). Bethesda VI sitolojilerde malignite riskininin %97 ile %99 arasında değiştii görülmektedir (2). Bu kategoride raporlanan biyopsi sonuçları sonrası lobektomi veya total tiroidektomi yapılması önerilmektedir (1).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Çalışmamıza Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'unun 06.10.2021 tarih ve 2021/227 sayılı Karar No'lu onayı sonrası başlandı. Çalışmamızda Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran, Eylül 2018-Eylül 2021 arasında TİİAB yapılmış hastalara ait veriler retrospektif olarak incelendi. Çalışmada; verileri yeterli olan 18 yaş üstü 523 hastada biyopsi yapılan toplam 659 tiroid nodülünün özellikleri değerlendirildi.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri kaydedildi. TİİAB yapılmadan önceki en yakın son 6 ay içerisindeki tetkik edilmiş tiroid hormon düzeylerine bakıldı. TSH düzeyleri, Beckman Coulter UniCel DxI 800 marka cihazla ölçülmüştü. Hastanın yaşına göre NHANES-III TSH üst sınırları göz önüne alınarak hormonal profili sınıflandırıldı. Hastada toplamda biyopsi yapılan nodül sayısı, varsa tekrarlanan biyopsi sonuçlarının dağılımı, biyopsinin endokrinoloji kliniğince yapılıp yapılmadığı, biyopsi yapılan bezin multinodüler olup olmadığı, biyopsi yapılmış olan tiroid nodülünün yerleşimi, nodülün her üç boyuttaki (varsa) kesit uzunlukları ve maksimum çapı, biyopsi yapılan nodüllerin kompozisyonu, ekojenitesi ve şekli not edildi. Kalsifikasyon ve vaskülarite durumu kategorize edildi. Taranan hastalarda nodüllerdeki halo, kenar düzensizliği, ekstratiroidal yayılım, patolojik lenfadenopati, AP>T gibi sonografik özelliklerin varlığı/yokluğu kaydedildi.

Ultrasonografik özellikleri doğrultusunda malignite riski tanımlanan nodüllerin hangi kategori sınıflamasında oldukları, kullanılan farklı risk sınıflama sistemleri ile belirtildi. TİİAB sonrası raporlanan sitoloji sonuçlarının Bethesda Sistemine göre hangi kategoride olduğu, biyopsi sonrası nodüle yönelik cerrahi girişim varlığı ve cerrahi girişim yapılanların patolojik tanımlarının dağılımları araştırılmıştır. Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin, tetkik edilen laboratuvar, radyolojik ve patolojik bulgularının malignite riskinin tahmini ile ilişkisi analiz edildi. Ayrıca ultrasonografik özelliklere göre oluşturulmuş risk skorlama sistemlerinden EU-TIRADS, TEMD ve

ATA kılavuzlarında yer alan sınıflandırmalar ile TİİAB sonrası sitopatoloji raporlamasında kullanılan Bethesda Sistemi'nin performansları, cerrahi patolojinin benign/malign sonuçlanma durumuna göre karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler istatistiksel olarak SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı yardımıyla analiz edildi. Sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler; n ve % olarak ifade edildi. Parametrelerin analizinde; Ki-Kare, Fisher's Exact ve Mann Whitney-U testleri kullanılmıştır. Skorlamalar ile cerrahi patoloji sonuçları arası ilişki ROC analizleri ile değerlendirilmiştir. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı değer olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Örneklemin Tanımlayıcı Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 523 hastanın 409'u (%78) kadın ve 114'ü (%22) erkekti. Biyopsi yapılan 659 tiroid nodülünün 514'ü (%78) kadın ve 145'i (%22) erkek cinsiyete ait idi. Yaşlarının ortancası 56 (45-64) olarak saptandı. Hastaların biyopsi öncesi başlangıçta; multinodüler bez varlığı, hormonal profilleri ve serum TSH düzeyleri tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Örneklemin Tanımlayıcı İstatistikleri

Parametreler	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Yaş	56,00*	45,00-64,00*	
Cinsiyet	Kadın	514	%78
	Erkek	145	%22
Multinodüler bez varlığı	Var	537	%81,5
	Yok	122	%18,5
Biyopsi yapılan nodül sayısı	1	411	%62,4
	2	190	%28,8
	3	45	%6,8
	4	8	%1,2
	5	5	%0,8
Serum TSH (μ IU/mL) düzeyleri	1,32*	0,65-2,18*	
Hormonal profil	Ötiroidi	516	%78,3
	Hipotiroidi	59	%9,0
	Hipertiroidi	84	%12,7

*Ortanca (25.-75.persantiller) TSH: Tiroid stimulan hormon.

4.2 Örneklemin Ultrasonografik Özellikleri

Çalışma içerisindeki biyopsi yapılmış toplam 659 nodülün ultrasonografik değerlendirme sonuçları tablo 4.2'de sunulmuştur. Buna göre hastalarda en sık sağ lobda (%49,4) ve solid natürde (%52,7), izoekoik (%54,8) nodül saptandı. Kalsifikasyon varlığı, kenar düzensizliği, AP>T varlığı ve vaskülarizasyonun olması durumu gibi maligniteyi düşündürebilecek bulgular daha az saptandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Örneklemnin Ultrasonografik Ölçümlerin Sonuçları

Ultrasonografik parametreler		Sayı(n)	Yüzde(%)
Nodül maksimum çapı (mm)		20,00*	15,00-29,00*
Lokalizasyon	Sağ lob	325	%49,3
	Sol lob	293	%44,5
	İsthmus	41	%6,2
Nodül yapısı	Solid	347	%52,7
	Mikst	295	%44,8
	Kistik	17	%2,6
Nodül ekojenitesi	İzoekoik	361	%54,8
	Hipoekoik	241	%36,6
	Hiperekoik	24	%3,6
	Anekoik	19	%2,9
	Belirgin hipoeoik	14	%2,1
Halo varlığı	Yok	598	%90,7
	Var	61	%9,3
Kalsifikasyon varlığı	Yok	486	%73,7
	Mikrokalsifikasyon	89	%13,5
	Makrokalsifikasyon	74	%11,2
	Yumurta kabuğu k.	10	%1,5
Kenar düzensizliği	Yok	602	%91,4
	Var	57	%8,6
AP>T varlığı	Yok	623	%94,5
	Var	36	%5,5
Vaskülarite	Tip 1 (yok)	512	%77,7
	Tip 2 (periferal)	55	%8,3
	Tip 3 (nodül içi)	92	%14,0

*Ortanca (25.-75.persantiller) AP: Ön-arka çap. T: Transvers çap.

Yapılan ultrasonografi işlemi ile tiroid çevresi dokuların durumu da incelendi. Buna göre 652'sinde (%98,9) ekstratiroidal yayılım izlenmezken 7'sinde (%1,1) izlenmişti. Yine 639 (%97) tiroid nodülünde ek olarak patolojik lenf nodu varlığı izlenmezken, 20 (%3) tanesinde izlendi.

Yapılan ultrasonografik değerlendirmelere dayanarak ETA'nın geliştirmiş olduğu EU-TIRAD sistemi, TEMD ve ATA kılavuzlarında yer alan sınıflandırmalara göre hastalar kategorize edildi. Sınıflamalara göre dağılımlar tablo 4.3'te sunuldu.

Tablo 4.3. Ultrasonografik Malignite Sınıflamalarının Dağılımları

Sınıflandırmalar	Sayı(n)	Yüzde(%)
EU-TIRADS	2 (benign)	%2,6
	3 (düşük risk)	%46,7
	4 (orta risk)	%25,8
	5 (yüksek risk)	%24,9
TEMD	Benign	%2,6
	Düşük risk	%45,5
	Orta risk	%25,6
	Yüksek risk	%26,3
ATA	Benign	%2,6
	Çok düşük şüpheli	%8,0
	Düşük şüpheli	%46,3
	Orta şüpheli	%18,4
	Yüksek şüpheli	%12,3
	Sınıflandırılmayan	%12,4

TIRADS: Thyroid imaging reporting and data system. TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. ATA: Amerikan Tiroid Derneği.

4.3 Biyopsi Sonuçlarının Dağılımları

Nodüllerin 288'ine (%43,7) tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi endokrinoloji kliniğince yapılmışken, 371'ine (%56,3) diğer klinikler tarafınca yapılmıştı. Tüm biyopsiler genelinde ilk biyopside %20 oranında yetersiz sitoloji sonucu raporlanırken, bu oran diğer klinikler için %29,1 olarak saptanmış olup endokrinoloji kliniğince yapılan biyopsiler için ise yetersizlik oranının %8,3 olduğu görülmüştür. Hastaların 584'üne (%88,61) 1 kez TİİAB işlemi uygulanmışken, 75'ine (%11,38) 2 kez, 19'una (%2,88) 3 kez ve 1'ine (%0,15) 4 kez uygulanmıştı. Yapılan TİİAB sonucunda incelenen biyopsi materyallerinin sonuçları Bethesda sınıflaması ile tablo 4.4'de sunulmuştur.

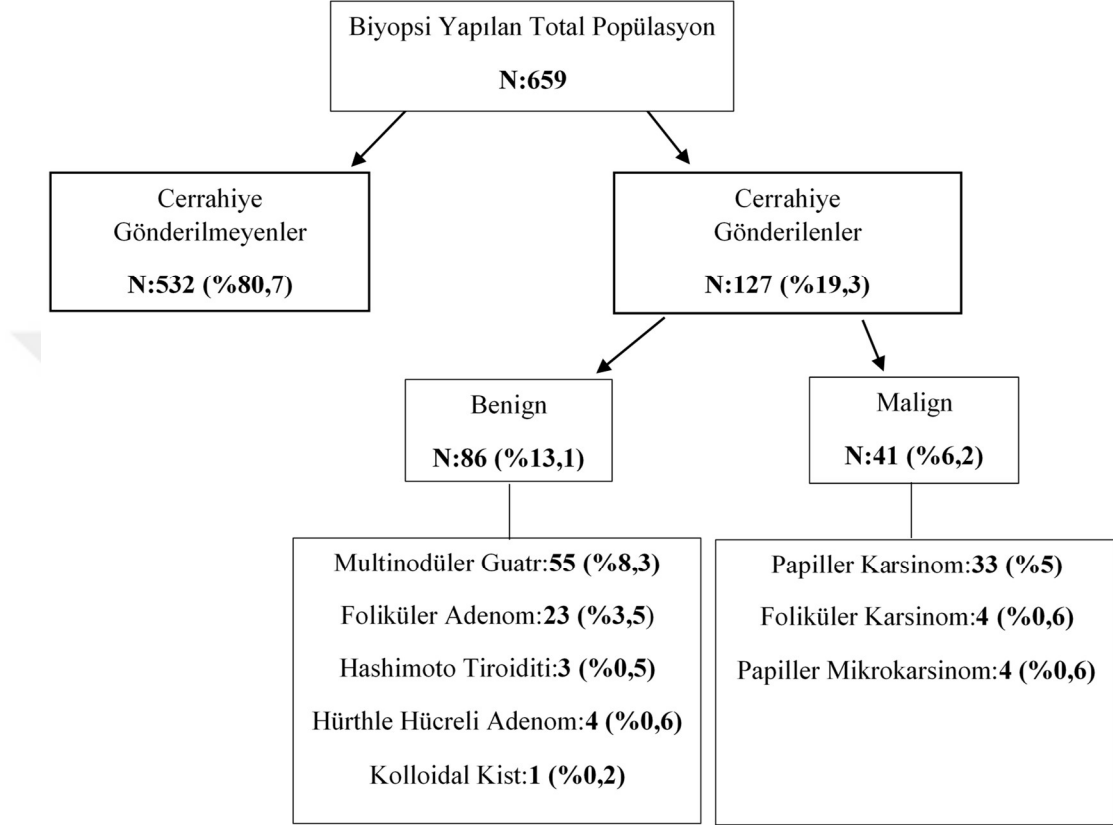
Tablo 4.4. Biyopsi Sonuçlarının Dağılımı

Bethesda Sınıflaması	1. Biyopsi	2. Biyopsi	3. Biyopsi	4. Biyopsi
Tanısal olmayan (I)	132(%20,00)	33(%34,7)	6(%30,00)	-
Benign (II)	344(%52,2)	36(%37,9)	10(%50,00)	1(%100)
AUS/FLUS (III)	86(%13,1)	17(%17,9)	2(%10,00)	-
Foliküler neoplazi veya şüphesi (IV)	47(%7,1)	3(%3,2)	1(%5,00)	-
Malignite şüphesi (V)	34(%5,2)	6(%6,3)	1(%5,00)	-
Malign (VI)	16(%2,4)	-	-	-
Toplam	659	95	20	1

AUS: Önemi belirsiz atipi. FLUS: Önemi belirsiz foliküler lezyon

4.4 Cerrahi Yapılan Olguların Dağılımı

Hastaların biyopsi sonuçlarına göre cerrahiye gönderilen popülasyon ve cerrahi biyopsi sonuçlarının dağılımları şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Cerrahi Yapılan Olguların Dağılımları

Cerrahi patoloji sonucu malign gelen nodüllerin biyopsi yapılan nodüller içindeki oranı %6,2 olarak saptandı. Cinsiyete göre ayrıca değerlendirildiğinde, hem erkek hem de kadın cinsiyete ait nodüllerin malignite oranının yine %6,2 olduğu görüldü. Toplam biyopsi yapılan hasta bazında incelendiğinde ise bu oran, genelde %7,7 iken kadın ve erkekte sırasıyla %7,6 ve %7,9 olarak saptandı.

4.5 Cerrahi Patoloji ile Parametreler Arası İlişki

Operasyona verilen hastalardaki 127 nodülün 86’sı (%67,7) benign, 41’i (%32,3) malign olarak gözlendi. Cerrahi patoloji sonuçları ile hastanın tanımlayıcı özellikleri arasında yapılan ilişki analizleri tablo 4.5’de özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Cerrahi Patoloji Sonucu ile Tanımlayıcı Parametreler İlişki Analizleri

Parametreler	Cerrahi Patoloji Sonucu		p
	Benign	Malign	
Yaş	55,0(44,0-61,0)*	54,00(39,5-64,0)*	0,583**
Nodül maksimum çap (mm)	23,0(15,0-36,25)*	19,0(12,0-35,0)*	0,142**
Serum TSH düzeyi (µIU/mL)	1,48(0,6-2,28)*	1,57(0,69-1,80)*	0,648**
Cinsiyet	Erkek	17(%19,8)	0,776***
	Kadın	69(%80,2)	
Multinodüler bez varlığı	76(%88,4)	31(%75,6)	0,065***
Lokalizasyon	Sağ Lob	38(%44,2)	0,229***
	Sol Lob	44(%51,2)	
	İsthmus	4(%4,7)	
Hormon Düzeyi	Ötiroidi	70(%81,4)	0,681****
	Hipotiroidi	3(%3,5)	
	Hipertiroidi	13(%15,1)	

*Median (25.-75. Persantil) **Mann Whitney-U test ***Ki-Kare testi ****Fisher's Exact test

Buna göre cerrahiye verilen hastaların yaşı, biyopsi yapılmış olan nodülün maksimum çapı ve hastanın başlangıç serum TSH düzeyleri ile cerrahi patoloji sonucu arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. Hastaların cinsiyetleri kıyaslandığında vaka sayısının büyük kısmı (%79,5) kadınlardan oluşmaktaydı. Ancak her iki cinsiyette de cerrahi patolojinin benign veya malign gelme oranları benzer bulundu. Erkeklerde malign gelme oranı %34,6 iken kadınlarda bu oran %31,7 idi. Yapılan analizde arada istatistiksel anlamlı fark olmadığı izlendi. Yine hastanın başlangıçta multinodüler bez varlığı, nodülün lokalizasyonu ve hormon profilleri değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi.

Hastaların ultrasonografik özellikleri ile cerrahi patoloji sonuçları arası ilişki analizleri tablo 4.6'da sunulmuştur. Buna göre nodül yapısı, AP>T varlığı, ekstratiroidal yayılım ve vaskülarite parametreleri ile cerrahi patoloji sonucu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak ekojenite açısından değerlendirildiğinde, gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık izlendi. Alt gruplara baktığımızda belirgin hipoekoik nodül izlenen 7 hastanın 6'sında (%85,7) cerrahi patoloji malign olarak izlendi. Hipoekoik ve belirgin hipoekoik gruplar birleştirilip diğer ekojenite formları da kendi arasında birleştirilerek iki gruplu yeni analiz yapıldığında, hipoekojenite bulgusunun malign cerrahi patoloji sonucunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu izlendi (p:0.011). Yine mikrokalsifikasyon, kenar düzensizliği veya patolojik

lenf nodu izlenen hastalarda cerrahi patolojinin istatistiksel olarak daha çok malign özellikte olduğu izlendi (p:0,005) (tablo 4.6).

Tablo 4.6. US Değerlendirmesi ile Cerrahi Patoloji Sonucu Arasındaki İlişki

Ultrasonografik Parametreler		Cerrahi patoloji sonucu		p
		Benign	Malign	
Nodül yapısı	Solid	56(%65,1)	32(%78,0)	0,317*
	Mikst	29(%33,7)	9(%22,0)	
	Kistik	1(%1,2)	-	
Ekojenite	İzoekoik	53(%61,6)	17(%41,5)	0,009*
	Hipoekoik	27(%31,4)	17(%41,5)	
	Hiperekoik	4(%4,7)	1(%2,4)	
	Anekoik	1(%1,2)	-	
	Belirgin Hipoekoik	1(%1,2)	6(%14,6)	
Mikrokalsifikasyon	Var	7(%8,1)	11(%26,8)	0,005
	Yok	79(%91,9)	30(%73,2)	
Kenar düzensizliği	Var	7(%8,1)	9(%22,0)	0,028
	Yok	79(%91,9)	32(%78,0)	
AP>T varlığı	Var	4(%4,7)	3(%7,3)	0,680*
	Yok	82(%95,3)	38(%92,7)	
Ekstratiroidal yayılım	Var	1(%1,2)	1(%2,4)	0,543*
	Yok	85(%98,8)	40(%97,6)	
Patolojik lenf nodu	Var	1(%1,2)	7(%17,1)	0,002*
	Yok	85(%98,8)	34(%82,9)	
Vaskülarite	Tip 1 (yok)	68(%79,1)	28(%68,3)	0,116
	Tip 2 (periferel)	9(%10,5)	3(%7,3)	
	Tip 3 (nodül içi)	9(%10,5)	10(%24,4)	

*Fisher's exact test. AP: Ön-arka çap. T: Transvers çap.

ETA'nın geliştirmiş olduğu EU-TIRAD sistemi, TEMD ve ATA kılavuzlarında yer alan skorlamaları ve TİİAB sonucu incelenen biyopsi materyali skorlaması (Bethesda) ile cerrahi patoloji sonuçları arası tanımlayıcı ve ki-kare analizleri tablo 4.7'de sunulmuştur. Buna göre tüm skorlamalardaki alt gruplar ile cerrahi patoloji sonucu arasında istatistiksel farklılık izlenmiştir.

Biyopsilerde TİİAB kategorileri kendi içinde incelendiğinde, Bethesda sınıflaması sırasıyla malignite görülme oranları; %16,7 - %14,3 - %17,7 - %22,2 - %54,2 - %100 olarak saptanmıştır.

Tablo 4.7. Skorumla Modelleri ile Cerrahi Patoloji Sonucu Arası İlişki

Parametreler		Cerrahi Patoloji Sonucu		p
		Benign	Malign	
EU-TIRADS	2 (benign)	1(%1,2)	-	0,001
	3 (düşük risk)	50(%58,1)	10(%24,4)	
	4 (orta risk)	19(%22,1)	9(%22,0)	
	5 (yüksek risk)	16(%18,6)	22(%53,7)	
TEMĐ	Benign	1(%1,2)	-	0,002
	Düşük risk	48(%55,8)	10(%24,4)	
	Orta risk	19(%22,1)	11(%26,8)	
	Yüksek risk	18(%20,9)	20(%48,8)	
ATA	Benign	1(%1,2)	-	0,002
	Çok düşük şüpheli	2(%2,3)	-	
	Düşük şüpheli	49(%57,0)	10(%24,4)	
	Orta şüpheli	17(%19,8)	11(%26,8)	
	Yüksek şüpheli	9(%10,5)	12(%29,3)	
	Sınıflandırılmayan	8(%9,3)	8(%19,5)	
Bethesda Kategorisi	I.	10(%11,6)	2(%4,9)	<0,001
	II.	30(%34,9)	5(%12,2)	
	III.	14(%16,3)	3(%7,3)	
	IV.	21(%24,4)	6(%14,6)	
	V.	11(%12,8)	13(%31,7)	
	VI.	-	12(%29,3)	

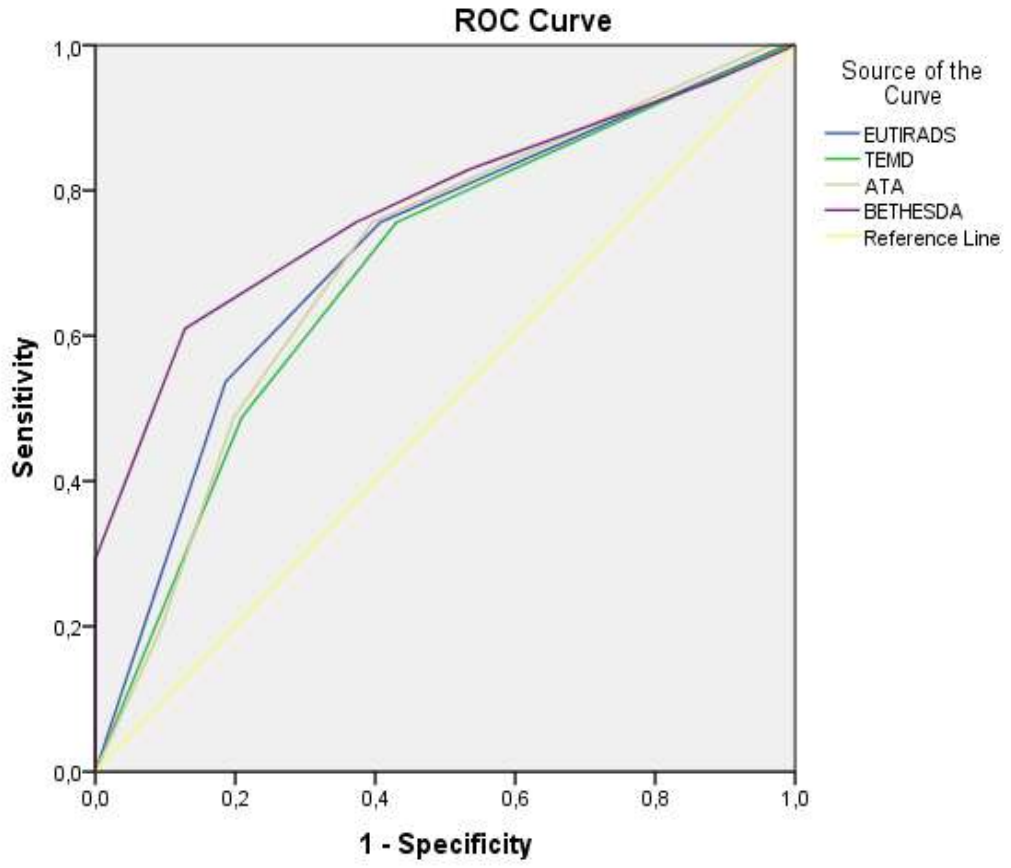
TIRADS: Thyroid imaging reporting and data system. TEMĐ: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. ATA: Amerikan Tiroid Derneği.

Skorumların maligniteyi gösterme güçleri ROC analizi ile incelenerek tablo 4.8'de özetlendi. Buna göre Bethesda Sistemi'nde AUC değeri en yüksek saptanırken, ona en yakın değeri EU-TIRADS skorumlarında izlendi. (Şekil 4.2)

Tablo 4.8. Skorumlarla ile Cerrahi Patoloji Sonucu Arası ROC Analizleri

	AUC	Standart Hata	p	%95 Güven Aralığı	
				Alt Değeri	Üst Değeri
Bethesda	0,778	0,049	<0,001	0,682	0,873
TEMĐ	0,690	0,050	0,001	0,592	0,789
EUTIRADS	0,715	0,050	<0,001	0,617	0,812
ATA	0,703	0,049	<0,001	0,607	0,799

AUC: Area under curve. TIRADS: Thyroid imaging reporting and data system. TEMĐ: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. ATA: Amerikan Tiroid Derneği.



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 4.2. Skorlamalar Arası ROC Eğrisinin İncelenmesi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, biyopsi yapılan nodüllerin çoğunlukla kadın cinsiyete ait olduğu saptandı. Cerrahiye yönlendirilen hastaların yaşı, cinsiyeti, biyopsi yapılmış olan nodülün maksimum çapı, hastanın başlangıçta multinodüler bez varlığı, başlangıç serum TSH düzeyleri, hormon profili kategorisi, nodülün lokalizasyonu, nodülün yapısı, AP>T varlığı, ekstratiroidal yayılım ve vaskülarite durumu parametreleri ile cerrahi patoloji sonucu arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. Mikrokalsifikasyon, kenar düzensizliği veya patolojik lenf nodu varlığı bulgularının izlendiği hastalarda, patolojinin istatistiksel olarak daha çok malign özellikte olduğu görüldü. Hipoekojenite bulgusunun ise malign cerrahi patoloji sonucunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı. EU-TIRADS, TEMD, ATA kılavuzlarında yer alan skorlamalar ve Bethesda Sistemi'ndeki tüm alt gruplar ile cerrahi patoloji sonucu arasında istatistiksel farklılık izlenmiştir. Skorlamalar arasında en yüksek doğruluğun Bethesda Sistemi'ne ait olduğu görülürken, noninvazif ultrasonografik skorlama sistemlerinden EU-TIRADS'ta biyopsi sınıflamasına en yakın doğruluk değerleri saptanmıştır.

Tiroid nodülleri kadınlarda erkeklere kıyasla yaklaşık dört kat daha fazla görülmektedir (72). Vander ve arkadaşlarının yapmış olduğu 15 yıl süren geniş çaplı bir popülasyon çalışmasında, nodüllerin kadınlarda 4,3 kat daha fazla izlendiği saptanmıştır (20). Bizim çalışmamızda, literatürde belirtilen prevalans verileriyle uyumlu olarak, biyopsi yapılan hastalar arasında, kadın cinsiyet 3,6 kat daha fazla olmak üzere çoğunlukta idi. Malignite riski yönünden ise cinsiyetler arası fark gözlemlendiğine dair çalışmalar vardır. Belfiore ve arkadaşları kanser oranının erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (30). Ancak gerek ülkemizde gerek dünya genelinde kadınlarda malignite daha sık görülmektedir (1). Yaptığımız çalışmada, her iki cinsiyette de malignite oranları benzer bulunmuş ve arada istatistiksel anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Aynı zamanda biyopsi yapılan hastaların yaşlarının ortancası 56 (45-64) olarak saptanmış, yaş faktörü ile malignite riski arasında ise istatistiksel anlamlı fark olmadığı görülmüştü. Erkeklerdeki malignite riskinin fazla olması durumunun özellikle genç ve ileri yaş grubunda daha belirgin olabileceğine dair veriler, kadınlarda tiroid nodülü sıklığının görece daha fazla

olması, çalışmada cinsiyetler arasındaki malignite oranlarının benzer olmasını açıklayabilir.

Yapılan çalışmalarda nodüldeki malignite riski oranları yanlılık nedeniyle değişkendir. Miller ve arkadaşları cerrahi sonrası nodüllerdeki malignite oranını %6,5 olarak bulmuştur (25). Belfiore ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, toplam biyopsi yapılan nodüllerin %5'i malign olarak saptanmış. Biyopsi sonucu ameliyat önerilen hastaların cerrahi örneklerinde, nodülde kanser görülme oranı ise %28 olarak bulunmuştur (29). Bizim çalışmamızda, operasyona yönlendirilen hastalarda, nodül patolojilerinde malignite oranının %32,3 olduğu görülmüştür. Cerrahi patoloji sonucu malign gelen nodüllerin, biyopsi yapılan nodüller içindeki oranı %6,2 olarak saptandı. Cinsiyete göre ayrıca değerlendirildiğinde, hem erkek hem de kadın cinsiyete ait nodüllerin malignite oranının yine %6,2 olduğu görülmüştür. Toplam biyopsi yapılan hasta bazında incelendiğinde ise bu oran, genelde %7,7 iken kadın ve erkekte sırasıyla %7,6 ve %7,9 olarak saptandı.

Nodül boyutu ile malignite arasında doğrudan bir ilişki yoktur. Bu konuda farklı sonuçlar alınan çalışmalar vardır. Shin ve arkadaşları 2 cm'den büyük nodüllerde daha küçük boyutlara kıyasla malignitenin daha yaygın görüldüğünü belirtmişlerdir (31). Kamran ve arkadaşları tarafından ise 4 cm'ye kadar olan nodüllerde riskin giderek yükseldiğini, daha büyük boyutlarda ise malignite sıklığının daha fazla artmadığını söylenmektedir (32). Nodüllerin maksimum boyutları göz önüne alınarak yapılan çalışmamızda, boyut ile malignite arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Nodül boyutlarının büyük olmasının daha çok artmış tiroid kanseri riski ve malignitenin kötü prognozu ile bağlantılı olabileceğine dair kanıtlar daha güçlüdür (46).

Çalışmamızda nodül yapısı incelendiğinde, biyopsi yapılan hastalarda en sık solid natürde (%52,7) nodül saptandı. Nodülün benign olduğunu öngördürebilecek US bulgularından en yaygını, nodül yapısının genelinde izlenen kistik boşlukların oluşturduğu süngerimsi nodül olarak tanımlanan katmanlı görünümüdür (47). Solid komponentin az veya hiç olmadığı nodüllerin benign olma ihtimalinin daha fazla olabileceğine dair görüşler doğrultusunda, nodül paterni tanımlamasında solid yapı göz önüne alınmıştır (62). Yaptığımız çalışmada malign nodüllerin çoğunun solid

natürde (%78) olduğu ancak malignite ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadığı bulunmuştur. Bu durum, cerrahi patoloji örneklem sayısına bağlı olabilir.

TSH düzeyleri maligniteyi öngörmeye bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Haymart ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada saptanan daha yüksek TSH düzeylerinin kanserin ileri evreleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (36). Çalışmamızda, biyopsi yapılan hastaların çoğu (%78,3) ötiroid olup TSH düzeyleri ve yaşa göre kategorize edilmiş hormonal profil ile malignite riski arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

US'deki nodül şekli önem arz etmektedir. Cappelli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada $AP/T \geq 1$ olmasının; kanseri saptamada, mikrokalsifikasyon veya kenar düzensizliği gibi diğer malignite şüpheli özelliklerden daha faydalı olabileceği gösterilmiştir (52). Çalışmamızda literatür genelinden farklı olarak, nodül şeklinin transvers kesitte yükseklik>genişlik şeklinde olması ile malignite riski arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durum, çalışmamızdaki nodüllerin sadece %5,5'inde $AP/T \geq 1$ bulgusunun görülmesi ve raporlamadaki kayıt eksikliklerine bağlı olabilir.

Şu anki bilgiler ışığında doppler vaskülarizasyonun benign-malign patolojiyi güvenilir şekilde ayırt etmesi yönündeki çalışmalar çelişkilidir. Papini ve arkadaşları Tip 3 paterni, malign nodüllerin yaklaşık %74'ünde saptamıştır (53). Yang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise tiroid malignitelerin çoğunda intranodüler kanlanma saptanmamıştır (54). Bizim çalışmamızda, Tip 3 patern, malign nodüllerin yaklaşık %24,4'ünde izlenmiş olup, malignite ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür.

Malign tiroid nodülleri genellikle hipoekoik olarak izlenmektedir. Solbiati ve arkadaşları tarafından tiroid kanserlerinin %62'sinin hipoekoik olduğu gösterilmiştir (49). Moon ve arkadaşları hipoekoik bir görünümün duyarlılığını %53, özgüllüğünü %73 olarak bulmuşlardır (47). Çalışmamızda nodül ekojenitesi incelendiğinde, malign nodüllerin çoğunun hipoekoik (%56,1) olduğu görülmüş, bu görünüm ile malignite arasında $p < 0,011$ düzeyinde istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmada, alt

gruplara bakıldığında belirgin hipoekoik nodül izlenen hastaların çoğunda (%85,7) cerrahi patoloji malign olarak izlenmiştir. Nodülün hipoekoik ekojenitesinin belirgin olması ile malignite spesifitesinin daha yüksek olduğu söylenebilir (62). Hipoekoik ekojenitenin malignite ile ilişkisinin literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Mikrokalsifikasyon içeren nodüller yüksek malignite riski ile ilişkilidir. Malignite vakalarının yaklaşık 1/3'ünde izlendiği görülmüştür (46). Çalışmamızda malign nodüllerin %26,8'inde izlenmiş olup malignite ile arasında $p<0,005$ düzeyinde istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Aynı zamanda nodülün malign US özelliklerinden biri olan kenar düzensizliği varlığı ile malignite arasında ise $p<0,028$ düzeyinde istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Hemen hemen tüm kılavuzlarda tiroid nodülünün paterninden bağımsız olarak şüpheli lenf nodularının varlığında, tiroid nodülüne biyopsi yapılması önerilmektedir (62). Bizim çalışmamızda da tiroid nodülüne patolojik lenf nodunun eşlik etmesi ile malignite arasında ise $p<0,002$ düzeyinde istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır.

İlk biyopside, tanısal olmayan patolojik bulgular nedeniyle yetersiz olarak raporlanan Bethesda I kategorisi sitoloji sonucu oranının yapılan biyopsiler içinde görülme oranları deneyimli merkezlerde %3 ile %10 arasında değişmektedir (63). Çalışmamızda tüm biyopsi yapılan nodüller için yetersizlik oranının %20 olduğu görülmüştür. Hastanemizde nodüllerin %43,7'sine tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi endokrinoloji kliniğince yapılmıştı. Endokrinoloji ve diğer klinikler ayrı olarak değerlendirildiğinde, diğer klinikler için %29,1 olarak izlenen yetersizlik oranının endokrinoloji kliniğince yapılan biyopsiler için %8,3 olduğu görülmüştür. Farklılığa endokrinoloji tarafından yapılan US ve İİAB'lerin tek klinisyen tarafından yapılması da katkıda bulunmuş olabilir. Ancak bu durum, biyopside tanısal sonuçların alınmasında, sitopatolog rolü olduğu kadar endokrinoloji kliniği deneyiminin önemine de işaret etmektedir.

Bethesda I sitolojilerde malignite riski %5 ile %10 arasındadır (2). Çalışmamızda literatürden yüksek olmak üzere, malignite görülme oranı %16,7 olarak saptanmıştır. Bethesda II sitolojilerde malignite riskinin %0 ile %3 arasında olduğu görülmüştür (2). TİİAB'lerin yanlış negatifliği yaklaşık %1,7'dir (1). Çalışmamızda literatürden yüksek olmak üzere, malignite görülme oranı %14,3 olarak saptanmıştır.

Bethesda III sitolojilerde malignite riski %10 ile %30 arasındadır (2). Çalışmamızda literatürle benzer şekilde malignite görülme oranı %17,7 olarak saptanmıştır. Bethesda IV sitolojilerde malignite riskinin %25 ile %40 arasında olduğu görülmüştür (2). Çalışmamızda literatürden düşük izlenmekle birlikte benzer oranlarda izlenmiş ve %22,2 olarak saptanmıştır. Bethesda V sitolojilerde malignite riski %50 ile %75 arasındadır (2). Çalışmamızda literatürle benzer şekilde malignite görülme oranı %54,2 olarak saptanmıştır. Bethesda VI sitolojilerde malignite riskinin %97 ile %99 arasında olduğu görülmüştür (2). Çalışmamızda literatürle benzer şekilde malignite görülme oranı %100 olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmada biyopsi yapılan nodüllerin cerrahi patoloji sonuçlarının 4'ünde (%0,6) papiller mikrokarsinom saptanmıştır. Bu nodüllerin sitoloji kategorileri incelendiğinde, ikisinin Bethesda I, diğer ikisinin ise Bethesda II kategorisinde olduğu gözlenmiştir. Cerrahiye verilen patoloji sonucu malign gelen 41 nodülün maksimum çaplarının ortancası 19 mm olarak saptanmıştır. Bethesda II olup yanlış negatif raporlanan 5 (malign nodüllerin 12,2'si) nodülün maksimum çaplarının ise mm cinsinden 20,21,36,46 ve 60 olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda; Bethesda I ve Bethesda II sitoloji raporlarında literatürden yüksek malignite oranları görülmüş olmasına; nodül çapının büyüklüğü nedeniyle nodülün tamamından yeterli örnekleme yapılamamış olması ve papiller mikrokarsinom tanısı alan sitolojilerin bu kategorilerde yer almasının katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda ultrasonografik özelliklere göre oluşturulmuş risk sınıflandırma sistemleri ve TİİAB sonrası sitopatoloji raporlamasında kullanılan Bethesda Sistemi'nin performansları karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Literatürde, Grani ve arkadaşları tarafından yapılan 477 hasta - 502 nodülü içeren bir çalışmada, ATA kılavuzunda önerilen sınıflandırma sisteminde 0,6 (0,51-0,69) AUC değeri, EU-TIRADS'ta 0,59 (0,5-0,68) AUC değeri saptanmıştır (73). Koc ve arkadaşları tarafından yapılan 540 hasta - 597 nodülü kapsayan bir çalışmada, ATA kılavuzunda önerilen sınıflandırma sisteminde 0,74 (0,70-0,78) AUC değeri, EU-TIRADS'ta ise 0,73 (0,69-0,77) AUC değeri saptanmıştır (74). 523 hasta - 659 nodül incelemesinden oluşan bizim çalışmamıza dahil edilen EU-TIRADS ve TEMD, ATA kılavuzlarında yer alan skorlamalar, Bethesda Sistemi ile beraber kıyaslanmıştır. Bethesda Sistemi'nde 0,778 (0,682-0,873) AUC değeri gözlenmiştir. İİAB biyopsi

kategorizasyon sistemine en yakın değerler sırasıyla; EU-TIRADS 0,715 (0,617-0,812) AUC değeri, ATA kılavuzunda belirtilen skorlama sistemi 0,703 (0,607-0,799) AUC değeri, TEMD kılavuzunda belirtilen sınıflandırma sisteminde 0,690 (0,592-0,789) AUC değeri saptanmıştır.

Araştırmanın retrospektif özelliğinin katkıda bulunduğu kayıt eksiklikleri, endokrinoloji kliniğince yapılmamış olan US-İİAB işlemlerinin tek klinisyen tarafından gerçekleştirilmemiş olması ve değerlendirilen hasta sayısının toplum genelini yansıtmayabilecek düzeyde olması çalışmanın sınırlılıkları olarak özetlenebilir.

Bu bulgular ışığında çalışmamız, karşılaştırdığımız noninvazif ultrasonografik skorlama metodları içerisinde malignite riskinin değerlendirilmesi ve biyopsi yapılacak olan nodüllerin belirlenmesinde EU-TIRADS'ın görece daha etkili olabileceğini göstermektedir. Biyopside tanısal sonuçların alınmasında, endokrinoloji kliniği deneyiminin de önemli olduğu söylenebilir. Sitolojik yanlış negatif sonuçların yanında belirsiz veya tanısal olmayan patolojik bulgular gösterebilen sitolojiler nedeniyle, hastaların yönetiminde ultrasonografik nodül özelliklerinin de önemli olduğu unutulmamalıdır. Ancak sınıflandırma sistemlerinin zayıf ve güçlü yanlarının olabileceği klinisyenlerce göz önüne alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2020. 1–245 p.
2. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341–6.
3. Niazi A, Irfan A, Kalra S, Islam A. Thyroidology over the ages. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(6):121.
4. Braun EM, Windisch G, Wolf G, Hausleitner L, Anderhuber F. The pyramidal lobe: Clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. *Surg Radiol Anat*. 2007;29(1):21–7.
5. Chou J, Walters A, Hage R, Zurada A, Michalak M, Tubbs RS, et al. Thyroglossal duct cysts: Anatomy, embryology and treatment. *Surg Radiol Anat*. 2013;35(10):875–81.
6. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: Surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg*. 2000;24(8):891–7.
7. Pankow BG, Michalak J, McGee MK. Adult human thyroid weight. *Health Phys*. 1985;49(6):1097–104.
8. Hegedüs L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Dan Med Bull*. 1990 Jun;37(3):249–63.
9. Gaberšček S, Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(5):697–707.
10. Rasmussen NG, Hornnes PJ, Hegedüs L. Ultrasonographically determined thyroid size in pregnancy and post partum: The goitrogenic effect of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1989;160:1216–20.
11. Irawati N, Vaish R, Chaukar D, Deshmukh A, D'Cruz A. The Tubercle of Zuckerkandl : An Important Landmark Revisited. *Indian J Surg Oncol*. 2016;7(3):312–5.
12. Oomen KPQ, Modi VK, Maddalozzo J. Thyroglossal duct cyst and ectopic thyroid: Surgical management. *Otolaryngol Clin North Am*. 2015;48(1):15–27.
13. Batsakis JG, El-Naggar AK, Luna MA. Pathology consultation thyroid gland ectopias. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996;105(12):996–1000.
14. Makay O, Icoz G, Yilmaz M, Akyildiz M, Yetkin E. The recurrent laryngeal nerve and the

- inferior thyroid artery - Anatomical variations during surgery. *Langenbeck's Arch Surg.* 2008;393(5):681–5.
15. Serpell JW, Yeung MJ, Grodski S. The motor fibers of the recurrent laryngeal nerve are located in the anterior extralaryngeal branch. *Ann Surg.* 2009;249(4):648–52.
 16. Whitfield P, Morton RP, Al-Ali S. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. *ANZ J Surg.* 2010;80(11):813–6.
 17. Teitelbaum BJ, Wenig BL. Superior laryngeal nerve injury from thyroid surgery. *Head Neck.* 1995;17(1):36–40.
 18. Clayman GL, Eisele DW, Ridge JA. Consensus statement on central neck dissection terminology and classification for thyroid cancer. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2010;136(3):224.
 19. Eroschenko VP. *Di Fiore's atlas of histology with functional correlations* / Victor P. Eroschenko. Eighth edi. Fiore MSH di, editor. Atlas of histology with functional correlations. Baltimore : Williams & Wilkins; 1996.
 20. 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(3):537–40.
 21. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: Ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid.* 2004;14(11):926–32.
 22. Mortensen J, Woolner LB, Bennett WA. Gross and Microscopic Findings in. *J Clin Endocrinol Metab.* 1955;(15):1270–80.
 23. Malchoff CD, Ross DS, Mulder JE. Oncogenes and tumor suppressor genes in thyroid nodules and nonmedullary thyroid cancer. *UptoDate [Internet].* 2019;1–26.
 24. Ross DS, Cooper DS, Mulder JE. Overview of thyroid nodule formation. *UptoDate [Internet].* 2019;1–11.
 25. Miller JM. Cancer in Thyroid Nodules. *Arch Intern Med.* 1984;144(9):1898.
 26. Kwong N, Medici M, Angell TE, Liu X, Marqusee E, Cibas ES, et al. The influence of patient age on thyroid nodule formation, multinodularity, and thyroid cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4434–40.

27. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*. 1987 Dec;102(6):1088–95.
28. Sisson JC. Medical treatment of benign and malignant thyroid tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1989 Jun;18(2):359–87.
29. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, Ippolito O, Russo G, Fiumara A, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989;121(2):197–202.
30. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: Relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med*. 1992;93(4):363–9.
31. Shin JJ, Caragacianu D, Randolph GW. Impact of thyroid nodule size on prevalence and post-test probability of malignancy: A systematic review. *Laryngoscope*. 2015;125(1):263–72.
32. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, Frates MC, Ritner J, Peters H, et al. Thyroid nodule size and prediction of cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):564–70.
33. Ross DS, Cooper DS, Mulder JE. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. *UptoDate [Internet]*. 2020;1–35.
34. Steele SR, Martin MJ, Mullenix PS, Azarow KS, Andersen CA. The significance of incidental thyroid abnormalities identified during carotid duplex ultrasonography. *Arch Surg*. 2005;140(10):981–5.
35. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4295–301.
36. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):809–14.
37. Loes D. Head and neck radiology. *Neurosurgery*. 1993;32(5):873–4.
38. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines

- Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133.
39. Reschini E, Ferrari C, Castellani M, Matheoud R, Paracchi A, Marotta G, et al. The trapping-only nodules of the thyroid gland: Prevalence study. *Thyroid*. 2006;16(8):757–62.
 40. Nelson RL, Wahner HW, Gorman CA. Rectilinear thyroid scanning as a predictor of malignancy. *Ann Intern Med*. 1978;88(1):41–4.
 41. Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules. II: Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head Neck Surg*. 1981;3(4):297–322.
 42. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315–89.
 43. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med*. 2005;142(11):926–31.
 44. Costante G, Filetti S. Early Diagnosis of Medullary Thyroid Carcinoma: Is Systematic Calcitonin Screening Appropriate in Patients with Nodular Thyroid Disease? *Oncologist*. 2011;16(1):49–52.
 45. Wilhelm SM, Robinson A V., Krishnamurthi SS, Reynolds HL. Evaluation and management of incidental thyroid nodules in patients with another primary malignancy. *Surgery*. 2007;142(4):581–7.
 46. Blum M, Ross DS, Mulder JE. Overview of the clinical utility of ultrasonography in thyroid disease. *UpToDate [Internet]*. 2021;1–44.
 47. Moon W-J, Lee YH, Kim J, Kim HS. Benign and Malignant Thyroid Purpose : Methods : Results : Conclusion : *Radiology*. 2008;247(3):762–70.
 48. Ito Y, Amino N, Yokozawa T, Ota H, Ohshita M, Murata N, et al. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules in 900 patients: Comparison among ultrasonographic, cytological, and histological findings. *Thyroid*. 2007;17(12):1269–76.
 49. Solbiati L, Volterrani L, Rizzato G, Bazzocchi M, Busilacci P, Candiani F, et al. The thyroid gland with low uptake lesions: Evaluation by ultrasound. *Radiology*. 1985;155(1):187–91.
 50. Sipos JA. Advances in ultrasound for the diagnosis and management of thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(12):1363–72.

51. Yoon DY, Lee JW, Chang SK, Choi CS, Yun EJ, Seo YL, et al. Peripheral Calcification in Thyroid Nodules. *J Ultrasound Med.* 2007;26(10):1349–55.
52. Cappelli C, Pirola I, Cumetti D, Micheletti L, Tironi A, Gandossi E, et al. Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(6):689–93.
53. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: Predictive value of ultrasound and color-doppler features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):1941–6.
54. Yang GCH, Fried KO. Most thyroid cancers detected by sonography lack intranodular vascularity on color doppler imaging review of the literature and sonographic-pathologic correlations for 698 thyroid neoplasms. *J Ultrasound Med.* 2017;36(1):89–94.
55. Lai X, Liu M, Xia Y, Wang L, Bi Y, Li X, et al. Hypervascularity is more frequent in medullary thyroid carcinoma Compared with papillary thyroid carcinoma. *Med (United States).* 2016;95(49):e5502.
56. Samir AE. Thyroid Biopsy. *Interventional Radiology Procedures in Biopsy and Drainage.* 2010;87–91.
57. Lyle MA, Dean DS. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in patients taking novel oral anticoagulants. *Thyroid.* 2015;25(4):373–6.
58. Gursoy A, Ertugrul DT, Sahin M, Tutuncu NB, Demirer AN, Demirag NG. Needle-free delivery of lidocaine for reducing the pain associated with the fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: Time-saving and efficacious procedure. *Thyroid.* 2007;17(4):317–21.
59. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):4924–7.
60. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer.* 2007;111(6):508–16.
61. Oertel YC, Miyahara-Felipe L, Mendoza MG, Yu K. Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: An analysis of over ten thousand FNAs. *Thyroid.* 2007;17(11):1061–6.
62. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in

- Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017;6(5):225–37.
63. Ross DS, Cooper DS, Mulder JE. Atlas of thyroid cytopathology. UpToDate [Internet]. 2020;1-31.
 64. Ross DS, Cooper DS, Mulder JE. Evaluation and management of thyroid nodules with indeterminate cytology. UpToDate [Internet]. 2020;1–15.
 65. Ozdenkaya Y, Ersavas C, Olmuscelik O, Basim P, Ozover I, Seker M, et al. Comparison of the Bethesda system classification and postoperative cytology of thyroid nodules: A single center experience. *Dicle Tıp Derg.* 2019;46(5):443–8.
 66. Valderrabano P, Khazai L, Thompson ZJ, Sharpe SC, Tarasova VD, Otto KJ, et al. Cancer risk associated with nuclear atypia in cytologically indeterminate thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2018;28(2):210–9.
 67. Olson MT, Clark DP, Erozan YS, Ali SZ. Spectrum of risk of malignancy in subcategories of “atypia of undetermined significance.” *Acta Cytol.* 2011;55(6):518–25.
 68. Olson MT, Boonyaarunnate T, Han PA, Umbricht CB, Ali SZ, Zeiger MA. A tertiary center’s experience with second review of 3885 thyroid cytopathology specimens. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1450–7.
 69. Sangalli G, Serio G, Zampatti C, Bellotti M, Lomuscio G. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: A comparison of 5469 cytological and final histological diagnoses. *Cytopathology.* 2006;17(5):245–50.
 70. Walfish PG, Strawbridge HT, Rosen IB. Management implications from routine needle biopsy of hyperfunctioning thyroid nodules. *Surgery.* 1985 Dec;98(6):1179–88.
 71. Widder S, Guggisberg K, Khalil M, Pasioka JL. A pathologic re-review of follicular thyroid neoplasms: The impact of changing the threshold for the diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2008;144(1):80–5.
 72. Aktolun C, Elboga U, Urhan M: “Thyroid Carcinoma” (Organ Malignancies) in *Nuclear Oncology*, Cumali Aktolun; Stanley J Goldsmith (Editors); publisher Lippincott Williams Wilkins, USA, pp. 35-51, 2015.
 73. Grani G, Lamartina L, Ascoli V, Bosco D, Biffoni M, Giacomelli L, et al. Reducing the number of unnecessary thyroid biopsies while improving diagnostic accuracy: Toward the “Right” TIRADS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(1):95–102.

74. Koc AM, Adıbelli ZH, Erkul Z, Sahin Y, Dilek I. Comparison of diagnostic accuracy of ACR-TIRADS, American Thyroid Association (ATA), and EU-TIRADS guidelines in detecting thyroid malignancy. *Eur J Radiol* [Internet]. 2020;133(October):109390.

