



T.C
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ
ANA BİLİM DALI

**TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ ÖNEMİ BELİRSİZ
ATİPİ OLARAK RAPORLANAN OLGULARDA MALİGNİTE
ÖNGÖRÜSÜ: ULTRASONOGRAFİNİN TANISAL PERFORMANSI
VE RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. ÖMER FARUK KUYUMCU
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2025



T.C
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ
ANA BİLİM DALI

**TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ ÖNEMİ BELİRSİZ
ATİPİ OLARAK RAPORLANAN OLGULARDA MALİGNİTE
ÖNGÖRÜSÜ: ULTRASONOGRAFİNİN TANISAL PERFORMANSI
VE RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. ÖMER FARUK KUYUMCU
UZMANLIK TEZİ

Danışman: Yrd. Doç. Dr. ORHAN ASYA

İSTANBUL 2025

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Bezi Tümörleri	3
2.1.1. Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv foliküler tiroid neoplazisi	5
2.1.2. Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörü	6
2.1.3. Papiller tiroid karsinomu.....	6
2.1.4. Foliküler tiroid karsinomu	7
2.1.5. Anaplastik tiroid karsinomu	8
2.1.6. Medüller tiroid karsinomu.....	8
2.2. Tiroid Bezi Nodüllerine Yaklaşımda Kullanılan Tanısal Testler	9
2.2.1. Ultrasonografi.....	10
2.2.2. İnce iğne aspirasyon biyopsisi.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Hasta Seçimi	22
3.2. Ultrasonografi ve Patolojik Değerlendirme	23
3.3. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	36
6. KAYNAKLAR	45

ÖNSÖZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı ve Klinik Sorumlusu Prof. Dr. Çağatay Oysu'ya, mesleki eğitimimde bana katkıları olan hocalarım Prof. Dr. Ali Cemal Yumuşakhuylu'ya, Prof. Dr. Cüneyt Kucur'a, Prof. Dr. Çağlar Batman'a, Prof. Dr. Selçuk İnanlı'ya, Doç. Dr. Necati Enver'e, Yrd. Doç. Dr. Yavuz Gündoğdu'ya; uzmanlarım Uzm. Dr. Fırat Tevetoğlu'na, Uzm. Dr. Sefa İncaz'a, Uzm. Dr. Fethi Eskin'e ve tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren, sorunlarımıza yapıcı çözümler üretmeye çalışan, klinikte gerektiğinde bana ağabey gibi davranan, cerrahi deneyimlerini ve akademik bilgi birikimini bizlere aktaran, tüm sorularına sabırla cevap vermeye çalışan ve tezimin oluşmasında bana rehberlik eden tez danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Orhan Asya'ya teşekkür ederim.

Tezimin oluşmasında ve şekillenmesinde bana destek veren, yoğun çalışma temposuna rağmen vaktini ayırıp katkı yapan, tezimin olgunlaşmasında özveriyle çalışan Patoloji Ana Bilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Muhammed Hasan Toper'e, Radyoloji Ana Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Özlem Demircioğlu'na ve Araştırma Görevlisi Dr. Rabia Nur Tok'a teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, ikiz gibi birlikte büyüdüğümüz ve bu yolculukta desteğini hiçbir zaman esirgemeyen canım ağabeyim Fevzi Mehmet Kuyumcu'ya en içten teşekkürlerimi sunuyorum. Bugün bulunduğum noktaya gelmemde en büyük paya sahip, bana hayatı boyunca örnek olan, ahlakı ve disipliniyle yolumu aydınlatan sevgili annem Emine Kuyumcu'ya ve kıymetli babam Zeki Kuyumcu'ya sonsuz sevgilerimle.

Ağustos 2025

Ömer Faruk Kuyumcu

ÖZET

Tiroid kanserleri genellikle nodül olarak karşımıza çıkmaktadır. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemler ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve ultrasonografidir. Klinik yaklaşımın değişkenlik göstermesi ve net bir rehberin bulunmaması nedeniyle, İİAB sonucu belirsiz sitoloji ile raporlanan olgularda ultrasonografinin önemi vurgulanmaktadır. Bu çalışmada, İİAB sonucu "önemi belirsiz atipi (AUS)" olarak raporlanan olgularda, ultrasonografik sınıflandırma sistemlerinden ACR TI-RADS ve sitopatolojik incelemenin malignite öngörüsüne katkısı prospektif çalışma tasarlanarak araştırılmıştır. Çalışmaya, iki yıl boyunca İİAB sonucu AUS olarak raporlanan, ameliyat öncesi TIRADS sistemine göre ultrasonografik parametrelerine bakılan ve postoperatif patoloji sonucu mevcut olan hastalar dahil edilmiştir. Toplamda 52 hastaya ait 55 nodülün değerlendirildiği çalışmamızda, TIRADS sisteminin, AUS olgularında veya nükleer atipi, diğer atipi ayrımı yapılan alt gruplarda yapılan analizlerde malignite öngörüsünde faydası gösterilememiştir. Ancak ultrasonografik parametrelerden ekojenik odak sayısı ile mikrokalsifikasyon ve periferik kalsifikasyon varlığının malignite öngörüsünde anlamlı olduğu gösterilmiştir (sırasıyla p değerleri: 0,047; 0,049; 0,025). Çalışmada olguların malignite oranı %20 olup, bunlar arasında foliküler ve papiller tiroid karsinomu %36 olarak bulunmuştur. TR3 nodüllerin malignite oranı %23, TR4 için %11 ve TR5 için %44 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak, AUS olgularında TIRADS sisteminin malignite öngörüsüne katkısı sağladığı gösterilememiştir. Ancak daha kesin sonuçlara ulaşabilmek için daha geniş hasta serilerinde yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Tiroid kanseri, İnce iğne aspirasyon biyopsisi, Tiroid nodülü, Ultrasonografi, Atipi

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Thyroid cancers often present as nodules, with fine-needle aspiration biopsy (FNAB) and ultrasonography being the primary diagnostic tools. Due to variability in clinical approaches and the lack of a clear guideline, the role of ultrasonography has gained prominence in cases where FNAB yields indeterminate cytology results. This prospective study aimed to assess the utility of the ACR TIRADS ultrasonographic classification system and cytopathological subtypes in predicting malignancy in atypia of undetermined significance (AUS) cases. The study included 52 patients with 55 nodules diagnosed as AUS over a two-year period. All cases underwent preoperative ultrasonographic evaluation using the TI-RADS system and had available postoperative histopathological results.

The TI-RADS system did not significantly contribute to malignancy prediction in the overall AUS cohort or in subgroups with nuclear atypia and other atypia. However, the numerical value from echogenic foci, the presence of microcalcifications, and peripheral calcifications were found to be significantly associated with malignancy (p-values: 0.047, 0.049, and 0.025, respectively). The overall malignancy rate was 20%, with follicular and papillary thyroid carcinoma constituted 36% of the malignant cases. The malignancy rates for TR3, TR4, and TR5 nodules were 23%, 11%, and 44% respectively.

In conclusion, the TIRADS system did not demonstrate a significant contribution to malignancy prediction in AUS cases. However, further studies with larger patient cohorts are needed to reach more definitive conclusions.

Keywords: Thyroid cancer, fine-needle aspiration biopsy, Thyroid nodule, Ultrasonography, Atypia

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR TI-RADS: American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System

ATA: American Thyroid Association

AUS: Önemi Belirsiz Atipi

EFVPTC: Enkapsüle Foliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu

EU-TIRADS: European Thyroid Imaging and Reporting Data System

FTC: Foliküler Tiroid Karsinomu

FVPTC: Foliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu

IFVPTC: Non-enkapsüle/infiltratif Foliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

K-TIRADS: The Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System

MEN 2: Multiple Endokrin Neoplazi Tip 2

MTC: Medüller Tiroid Karsinomu

NIFTP: Papiller Benzeri Nükleer Özellikler Gösteren Non-invaziv Foliküler Tiroid Neoplazisi

OTC: Onkositik Tiroid Karsinomu

PTC: Papiller Tiroid Karsinomu

RAI: Radyoaktif İyot

TBSRTC: The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

TIRADS: Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi

TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon

TT-UMP: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tiroid Tümörleri

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 1. ACR TI-RADS sınıflandırmasına göre tiroid nodülü ultrasonografi örnekleri

Şekil 2. American College of Radiology Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (ACR TI-RADS)

Şekil 3. Önemi Belirsiz Atipi olgularında “nükleer atipi” ve “diğer atipi” örneklerinin sitopatolojik görünümü

Şekil 4. Olguların İİAB ve postoperatif patolojik sonuçları

Şekil 5. Olguların ACR TI-RADS skoru, nodül boyutu ve malignite sonucuna göre dağılımı

Şekil 6. Ekojenik odak değerinin malignite açısından duyarlılık ve özgüllüğü

TABLULAR

Tablo 1. Tiroid Neoplazileri

Tablo 2. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC)

Tablo 3. Bethesda sisteminin 2010, 2017 ve 2023 yıllarında yayınlanan raporlarda her bir kategori için malignite risk oranları

Tablo 4. Nodüllerin ACR TI-RADS skoru ve histopatolojik sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 5. Benign ve Malign Nodüller Arasındaki Demografik ve Ultrasonografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Tablo 6. Ekojenik odak sayısal verisinin önerilen sınır değerlerine göre sensitivite ve spesifisitesi

Tablo 7. Nükleer atipi ve diğer atipi olgularında demografik ve ultrasonografik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 8. Malign Nodüllerin Patolojik Tiplerine Göre TIRADS Düzeylerinin Karşılaştırılması

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanseri, endokrin maligniteleri arasında en sık görülenidir ve son yıllarda insidansı üç kata kadar artmıştır(1). Bu artışta, tiroid bezinin ultrasonografi ve diğer tanısal testlerle daha ayrıntılı incelenmesinin büyük payı vardır(2). Tiroid patolojilerine yönelik tanı testlerinin artması ve bu testlerin kombinasyonu, olguların doğru şekilde değerlendirilmesinde büyük öneme sahiptir.

Tiroid kanserleri genellikle tiroid nodülleri olarak karşımıza çıkmaktadır ve bu nodüllerin incelenmesinde kullanılan en sık tanı yöntemi ince iğne aspirasyon biyopsisidir (İİAB)(3). İİAB sonrası elde edilen sitolojik örneklerin sınıflandırılması için altı kategoriye ayrılan Bethesda Sistemi kullanılmaktadır(4). Bethesda Sistemindeki önemi belirsiz atipi (kategori 3)(AUS), foliküler neoplazm (kategori 4) ve malignite şüphesi lezyon (kategori 5) kesin olarak malign veya benign ayrımı yapılamayan, “belirsiz” olarak tanımlanan sitopatolojik kategorilerdir(3). Bu lezyonların doğru şekilde değerlendirilmesi için diğer tanı yöntemleriyle birlikte kullanılması tanısal güvenilirliği artırabilir. Diğer tanı testleri arasında ultrasonografik değerlendirme, moleküler testler ve radyonüklid taramalar yer almaktadır.

Literatürdeki çalışmalar, sitolojik değerlendirmenin ultrasonografi ile entegrasyonunun klinisyenleri hasta yönetiminde yönlendirdiğini vurgulamaktadır(5, 6). Tiroid ultrasonografisinde risk değerlendirmesi amacıyla birçok sınıflandırma yöntemi kullanılmakta olup bunlar arasında diagnostik etkisi en yüksek olanı American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TI-RADS) sınıflamasıdır(7). Bu çalışmada, tiroid İİAB sonucu AUS gelen hastalarda, ACR TI-RADS sisteminin malignite öngörüsünde ne oranda etkili olduğu araştırılmıştır. Ayrıca, AUS gelen hastaların patolojik alt tipleri ile ACR TI-RADS sisteminde yer alan parametreler ayrı ayrı istatistiksel olarak

analiz edilerek malignite öngörüsünde anlamlı ilişkiler olup olmadığı, güncel literatür eşliğinde detaylı şekilde değerlendirilmiştir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi Tümörleri

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2022 yılında yayınladığı 5.baskı Endokrin ve Nöroendokrin Tümör Sınıflandırmasına göre, tiroid tümörleri sekiz alt kısma ayrılmıştır(8) (Tablo 1).

Foliküler hücre kökenli neoplaziler üç gruba ayrılmıştır. Benign tümörler arasında foliküler nodüler hastalık, foliküler adenom, papiller yapısal özellikler gösteren foliküler adenom ve onkositik adenom yer almaktadır. Düşük dereceli neoplaziler grubunda ise papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv foliküler tiroid neoplazisi (NIFTP), malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörleri (TT-UMP), hyalinize trabeküler tümörler bulunmaktadır. Düşük dereceli neoplaziler borderline tümör olarak kabul edilmiştir, klinik ve morfolojik olarak malign ve benign tümörler arasında yer almaktadır. Teorik olarak metastaz yapma potansiyeline sahiptir; ancak bu olasılık oldukça düşük kabul edilmiştir(8). Malign tiroid neoplazileri arasında en sık karşılaşılan tipler papiller tiroid karsinomu (PTC) ve foliküler tiroid karsinomu (FTC) olup, bunları tiroid C hücrelerinden kaynaklanan medüller tiroid karsinomu (MTC) izlemektedir(9).

Tablo 1. Tiroid Neoplazileri.*

Gelişimsel Anomaliler <ul style="list-style-type: none">• Tiroglossal duktus kisti• Diğer konjenital tiroid anomalileri
Foliküler hücre kökenli neoplaziler <ul style="list-style-type: none">• Benign tümörler<ul style="list-style-type: none">• Tiroid foliküler nodüler hastalık• Foliküler adenom• Papiller yapısal özellikler gösteren foliküler adenom• Tiroidin onkositik adenomu• Düşük riskli neoplaziler<ul style="list-style-type: none">• Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv foliküler tiroid neoplazisi• Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörleri• Hiyalinize trabeküler tümör• Malign neoplaziler<ul style="list-style-type: none">• Foliküler tiroid karsinomu• İnvaziv kapsüle foliküler varyant papiller karsinom• Papiller tiroid karsinomu• Tiroidin onkositik karsinomu• Yüksek dereceli foliküler kökenli karsinomlar<ul style="list-style-type: none">• Diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu• Kötü diferansiye tiroid karsinomu• Anaplastik foliküler hücre kökenli tiroid karsinomu
Tiroid C hücre kökenli neoplaziler <ul style="list-style-type: none">• Medüller tiroid karsinomu
Medüller ve Foliküler hücre kökenli neoplaziler
Tiroid bezinde tükrük bezi karsinomları <ul style="list-style-type: none">• Tiroid bezi mukoepidermoid karsinomu• Tükrük bezi sekretuar karsinomu
Tiroid bezi kesin olmayan histogeneze sahip neoplaziler <ul style="list-style-type: none">• Eozinofilinin eşlik ettiği sklerozan mukoepidermoid karsinom• Kribriform morular tiroid karsinomu
Tiroid bezinde timik neoplaziler <ul style="list-style-type: none">• Timoma• Timus benzeri yapılar içeren içsi epitelyal tümör• Timik karsinom
Embriyonel tiroid neoplazileri <ul style="list-style-type: none">• Tiroblastom

*Dünya Sağlık Örgütü'nün tiroid neoplazi sınıflaması, 5. baskısından yararlanılarak hazırlanmıştır(8).

2.1.1. Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv foliküler tiroid neoplazisi

NIFTP, daha önce papiller tiroid karsinomunun non-invaziv enkapsüle foliküler varyantı olarak tanınmaktaydı. Foliküler varyant papiller tiroid karsinomu (FVPTC), PTC'lerin %9 ile %23'ünü oluşturmaktadır. FVPTC, non-enkapsüle/infiltratif (IFVPTC) ve enkapsüle (EFVPTC) olarak iki alt morfolojiye ayrılır. IFVPTC ile EFVPTC, biyolojik ve moleküler açıdan belirgin farklılıklar göstermektedir. IFVPTC olgularında lenf nodu metastazı görülürken, EFVPTC olgularının çoğunda hastalık tiroid bezine sınırlı kalmaktadır(10).

Uluslararası endokrinoloji paneli tarafından, daha önce EFVPTC tanısı almış ancak invaziv büyüme paterni göstermeyen ve benzer morfolojik özellikler taşıyan tümörler NIFTP olarak yeniden adlandırılmıştır. Bu tümör grubunda neredeyse hiç nüks veya metastaz görülmemiştir(11).

NIFTP, Bethesda Sistemi'nin tüm kategorilerinden tanı alabilse de, en sık Bethesda Kategori 3, 4 ve 5 olarak değerlendirilen olgularda bu tanıya ulaşılmaktadır(12). Bu nedenle, Bethesda sisteminin 2023 yılındaki son düzenlemesinde, NIFTP hastaları malign gruba dahil edilmediğinde tahmini malignite riskinde azalma görülmüştür(4). Ayrıca NIFTP'nin çok iyi prognoz göstermesi, tedavi yaklaşımında da değişikliğe neden olmuş; bu hastalarda geniş cerrahi girişimlerin ya da radyoaktif iyot (RAI) tedavisinin gerekli olmadığı varsayılmıştır(12).

2.1.2. Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörü

TT-UMP, WHO 2022 sınıflamasında; foliküler yapıda kapsüllü veya kapsülsüz ancak iyi sınırlı, iyi diferansiye tiroid tümörleri olarak tanımlanmakta olup, kapsamlı örnekleme ve ayrıntılı incelemeye rağmen invazyonun şüpheli kaldığı lezyonlardır(8). Bu tümörler nükleer özelliklerine göre iki alt gruba ayrılır: Papiller tiroid karsinomu benzeri nükleer özellikler taşımayan tipi “malignite potansiyeli belirsiz foliküler tiroid karsinomu” olarak adlandırılırken, PTC’ye ait az ya da çok belirgin nükleer özelliklerini gösteren tipi “malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör” olarak adlandırılır. Ayrıca bu tümörler, belirsiz kapsüller veya damar invazyonu nedeniyle foliküler adenom ve NIFTP’den ayrılır. Prevelansı bu terimin rutin tanı pratiğinde kullanılıp kullanılmadığına göre değişmekte olup; 1078 hastaya bakılan retrospektif çalışmada yaklaşık %3 civarında bulunmuştur(13). Biyolojik davranışlarının kesin olarak bilinmemesi nedeniyle standart bir tedavi protokolü mevcut değildir. Bununla birlikte, çoğu yazar bu tümörlerin genellikle iyi seyir göstermesi nedeniyle lobektomi veya lobeistmektomi sonrası yakın takibi şeklinde konservatif bir yaklaşımı önermektedir(14).

2.1.3. Papiller tiroid karsinomu

PTC, diferansiye tiroid karsinomları arasında en sık görülen histolojik alt tiptir(9). Risk faktörleri arasında radyasyon maruziyeti ve aile öyküsü önemli yer tutmaktadır. Özellikle 45 yaş altı hastalarda prognoz genellikle iyidir. PTC, lenfatik

sistem aracılığıyla yayılma eğilimindedir; ancak nadiren de olsa hematogen yayılım da görülebilir.

Vakalarda çoğunlukla sporadik gelişim izlenirken, daha nadir olarak bazı herediter sendromlarla birlikte ortaya çıkabilir. Histopatolojik incelemede intranükleer inklüzyonlar ve nükleer çentiklenmeler karakteristiktir; ayrıca psammoma cisimcikleri, PTC için patognomonik bulgulardan biridir(15).

PTC'nin klinik ve biyolojik davranışları farklılık gösteren çeşitli histolojik varyantları bulunmaktadır. En sık görülen formu klasik varyanttır; bunu foliküler varyant ve tall-cell varyant takip etmektedir. Moleküler düzeyde en sık görülen mutasyon BRAF V600E mutasyonudur; bunu RET/PTC, PI3KCA, RAS ve PTEN mutasyonları takip eder(15). Risk faktörlerine göre cerrahi tedavi ve RAI tedavileri uygulanmaktadır(16).

2.1.4. Foliküler tiroid karsinomu

FTC, diferansiye tiroid karsinomları arasında PTC'den sonra en sık görülen ikinci malign tümördür. İyot eksikliği ile FTC arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir(17). Bu tümörün prognozu, sahip olduğu histolojik alt tipe göre farklılık göstermektedir.

Klasik tip FTC olguların %83 ile %90'ını oluştururken, bunu kötü diferansiye varyant ve Hurtle hücreli karsinom izlemektedir. FTC'nin foliküler adenomdan ayırt edilmesinde en önemli kriter kapsüller ve/veya vasküler invazyon varlığıdır. Bu nedenle, İİAB ile kesin tanı koymak genellikle mümkün değildir(17).

Moleküler düzeyde, RAS mutasyonları ve PAX8-PPARG gen füzyonları, FTC'de sık rastlanan genetik değişiklikler arasında yer almaktadır(18). Hastanın

risk faktörlerine bağılı olarak, cerrahi tedavi ve RAI tedavisi uygulanabilir. Angioinvazyonun sıklığı nedeniyle ileri evre hastalarda anti-anjiogenik ajanlar tedavi protokolüne dahil edilebilmektedir(18).

2.1.5. Anaplastik tiroid karsinomu

Anaplastik tiroid karsinomu, diferansiye tiroid kanserleri gibi foliküler hücre kökenli olmasına rağmen, iyot tutma ve tiroglobulin sentezi gibi foliküler hücrelerin özelliklerini taşımayan nadir, agresif seyirli bir tümördür.

Tipik klinik prezentasyonu, boyunda hızla büyüyen bir kitle şeklindedir ve genellikle bölgesel lenf nodu metastazı ile seyreder. Tanı anında hastaların önemli bir kısmında lokal yayılım veya uzak metastaz mevcuttur(19).

Hastalığın hızlı ilerlemesi ve tedaviye dirençli doğası nedeniyle yaklaşım genellikle palyatiftir, ancak hedefe yönelik tedaviler umut vadetmektedir(19).

2.1.6. Medüller tiroid karsinomu

MTC, tiroidin parafoliküler C hücrelerinden köken alan ve kalsitonin salgılayan nöroendokrin bir neoplazidir.

MTC olgularının yaklaşık %75'i sporadik ya da izole olarak görülürken, geri kalan %25'i RET protoonkogenindeki germline mutasyonlar sonucu gelişen

otozomal dominant geçişli Multiple Endokrin Neoplazi tip 2 (MEN 2) sendromu kapsamında değerlendirilir(20).

Cerrahi yaklaşım standart tedavi yöntemidir. Bu tümörler iyot tutma özelliğine sahip olmadığından, tiroid hormon tedavisi diferansiye tiroid kanserlerinde olduğu kadar etkili değildir. Lokal ileri hastalıkta radyoterapi etkili olabilmektedir; metastatik hastalıkta tirozin kinaz inhibitörleri ve sitotoksik ajanlar tedavi seçenekleri arasında yer alır(21).

2.2. Tiroid Bezi Nodüllerine Yaklaşımda Kullanılan Tanısal Testler

Tiroid nodüllerine tanısal yaklaşımda hem görüntüleme yöntemleri hem de laboratuvar testleri önemli rol oynamaktadır. Özellikle 1 cm'den büyük nodüllerde ileri inceleme yapılması önerilmektedir(16).

Laboratuvar testleri arasında serum TSH (Tiroid Uyarıcı Hormon), serbest T3 (Triiyodotironin) ve T4 (Tiroksin), serum kalsitonin ve serum tiroglobulin düzeyleri bakılabilir. Görüntüleme teknikleri arasında ise en sık kullanılan yöntem ultrasonografidir; daha az sıklıkla radyonüklid tarama, sintigrafi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme gibi yöntemler de kullanılmaktadır.

Nodülün ileri değerlendirmesinde, görüntüleme ve laboratuvar bulguları ile birlikte hastanın klinik risk faktörleri de dikkate alınarak İİAB yapılmasına karar verilir. İİAB, gereksiz tiroid cerrahilerinin önemli ölçüde azaltılmasına katkı sağlamıştır(22). Ayrıca sitolojik değerlendirmenin yetersiz olduğu durumlarda moleküler testlere başvurulabilir. Bu testler arasında tek gen mutasyonlarının incelendiği analizler ile çoklu gen paneli taraması yapabilen kitler yer almaktadır(1, 22).

2.2.1. Ultrasonografi

Ultrasonografi, tiroid bezi ve çevre dokuların değerlendirilmesinde en sık başvurulan, güvenli ve maliyet açısından uygun bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemle hem tiroid bezine ait yapılar hem de boyundaki lenf nodları detaylı bir şekilde incelenebilir. Ayrıca, tiroid nodüllerinin iç yapısı, ekojenitesi, sınırları, kalsifikasyon düzeyi, şekli ve vaskülarizasyonu değerlendirilebilmektedir.

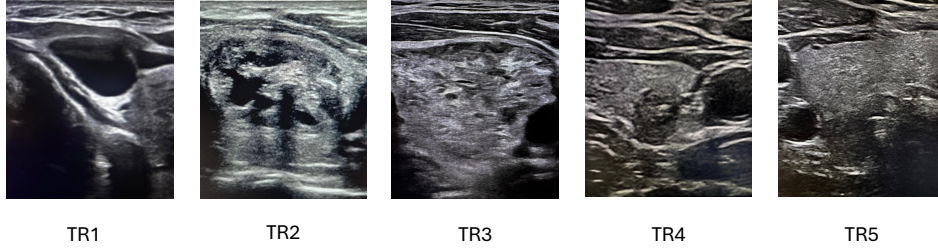
Tiroid patolojilerinin malignite potansiyelini öngörmeye, ultrasonografik bulgulara dayalı çeşitli risk sınıflandırma sistemleri ve rehberleri oluşturulmuştur. Bu sistemler arasında American Thyroid Association (ATA) (16), ACR TI-RADS (23), The Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System (K-TIRADS) (24), European Thyroid Imaging and Reporting Data System (EU-TIRADS) (25), Kwak TIRADS (26) yer almaktadır. Bu risk sınıflandırma sistemleri, özellikle sitolojisi belirsiz gelen hastalarda klinik yaklaşıma önemli katkı sağlamaktadır(27).

2.2.1.1. American college of radiology tiroid görüntüleme raporlama ve veri sistemi

Tiroid nodüllerinde biyopsi veya ultrasonografik takip gereksinimini belirlemek amacıyla 2009 yılından beri, birçok araştırmacı tarafından ultrason temelli risk sınıflandırma sistemleri önerilmiştir(23). Ultrasonografi ile yapılan sınıflandırma sistemlerinin temelinde, nodüllerin birçoğunun benign karakterde olması ve 1 cm'den küçük malign nodüllerin bile çoğunlukla sessiz ve agresif olmayan bir seyir göstermesi yer almaktadır. Bu bağlamda, yalnızca klinik olarak anlamlı maligniteleri tespit etmekle kalmayıp, aynı zamanda benign ya da düşük riskli yavaş seyirli tümörlerde gereksiz biyopsi ve tedaviye maruz kalmayı önlemek üzerine bir denge kurulması hedeflenmiştir. Tüm bunlar dikkate alındığında, Amerika Radyoloji Koleji'nin 2015 yılında yayınladığı raporda; tiroid nodüllerinin

ultrasonografik özellikleri nodül yapısı, ekojenite, şekil, kenar özellikleri ve ekojenik odak bulundurması olarak 5 alt grupta puanlanıp risk değerlendirmesi yapılmış ve klinik yönetim tavsiyeleri gösterilmiştir(23).

ACR TI-RADS sisteminde ultrason bulgularına göre nodüller benign (TR1), şüpheli duyulmayan (TR2), hafif şüpheli (TR3), orta derecede şüpheli (TR4) ve yüksek derecede şüpheli (TR5) olmak üzere beş kategoriye ayrılmıştır (Şekil 1). Her kategori için, nodülün maksimum boyutuna bağlı olarak takip ya da İİAB önerileri sunulmuştur (Şekil 2).



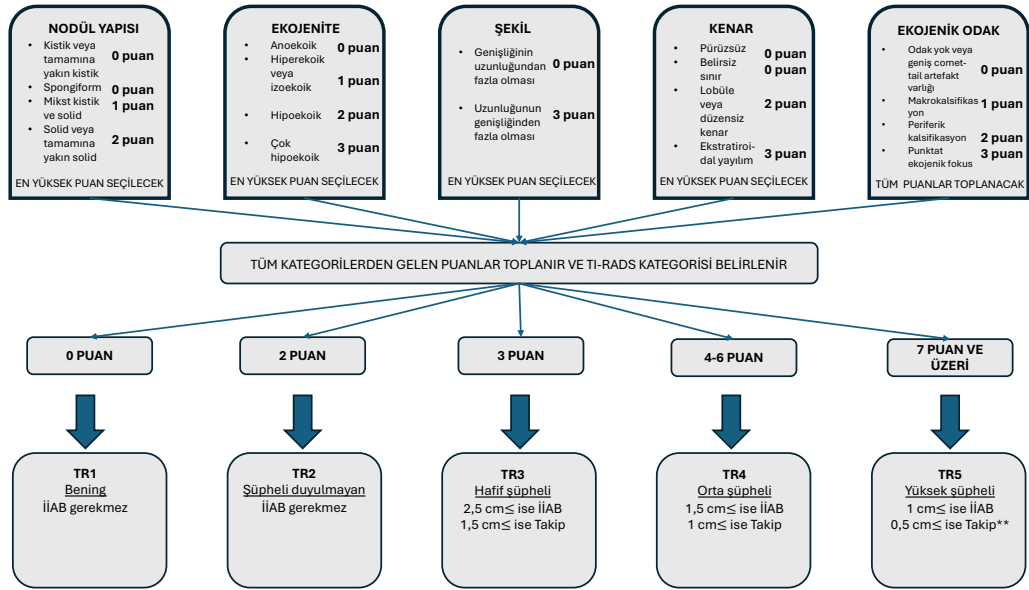
- TR1: Kistik yapıda, anekoik, transvers ekseninde daha uzun, düzgün sınırlı, ekojenik odak barındırmayan nodül
TR2: Mikst kistik ve solid yapıda, izoekoik, transvers ekseninde daha uzun, düzgün sınırlı, ekojenik odak barındırmayan nodül
TR3: Tamamına yakın solid yapıda, izoekoik, transvers ekseninde daha uzun, iyi sınırlı, ekojenik odak barındırmayan nodül
TR4: Solid yapıda, hipoekoik, transvers ekseninde daha uzun, iyi sınırlı, makrokalsifikasyon içeren nodül
TR5: Solid yapıda, hipoekoik, vertikal ekseninde daha uzun, iyi sınırlı, ekojenik odak barındırmayan nodül

Şekil 1. ACR TI-RADS* sınıflandırmasına göre tiroid nodülü ultrasonografi örnekleri.

*ACR TI-RADS: American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System.

Amerikan Radyoloji Koleji'nin yayınladığı rapora göre, TR1 ve TR2 nodüllerin malignite riski %2'den, TR3 için %5, TR4 için %5-20, TR5 için en az %20 olarak bildirilmiştir(23). Alsibani ve ark.'ın yaptığı çalışmada TR1 nodüllerin malignite

öngörüsü %0, T2 için %33, TR3 için %39, TR4 için %73, TR5 için %76 civarında bulunmuştur(28). Bu yüksek oranların çıkmasının bir nedeni de sadece ameliyat edilmiş hastaların çalışmaya dahil edilmesidir. Başka bir çalışmada TR1, 2, 3, 4 ve 5'in malignite oranları sırasıyla %0, %1.3, %9.1, %52.5 ve %88.8 olarak bulunmuştur(29).



Şekil 2. American College of Radiology Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi* (ACR TI-RADS).

* American College of Radiology'nin 2017 yılında yayınladığı rapordan yararlanarak hazırlanmıştır(23).

**5-9 mm arası TR5 nodüller papiller mikrokarsinom açısından değerlendirilmelidir.

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi.

2.2.1.1.1. Composition, nodül yapısı

Tiroid nodüllerinin yapısal özellikleri, ACR TI-RADS sisteminde risk puanlamasının ilk adımını oluşturur. Kistik veya tamamına yakın kistik yapıda olan nodüller, genel olarak benign kabul edildiğinden 0 puan ile değerlendirilir. Spongiform yapıda nodüller de benign sitolojik sonuçlarla korele olduğundan 0 puan almaktadır. Mikst kistik ve solid komponentin olması 1 puan almaktadır ve solid komponentin olması solid/kistik komponent oranından veya nodül boyutundan daha önemlidir. Solid veya tamamına yakın solid nodüller yüksek şüpheli özellik gösterir ve 2 puan almaktadır. Kalsifikasyondan dolayı yapısal özelliği değerlendirilemeyen nodüller 2 puan almaktadır(23).

2.2.1.1.2. Ekojenite

Ekojenite, bir nodülün ultrasonografide çevre tiroid parankimiyle karşılaştırıldığında ses dalgalarını yansıtma kapasitesini (reflektivite) ifade eder; ancak çok hipoekoik nodüllerin değerlendirilmesinde karşılaştırma için strap kaslar referans alınmalıdır.

Nodül yapısı çok hipoekoik görülmeleri nedeniyle 3 puan alacak olan kistik veya tamamına yakın kistik özellik gösteren nodüller için “anekoik” kategorisi oluşturulmuştur(23) ve 0 puan ile değerlendirilir. Tiroid parankimine göre hiperekoik veya izoekoik görülen nodüller 1 puan almaktadır. Tiroid parankimine göre hipoekoik olan nodüller 2 puan almaktadır. Strap kaslara göre hipoekoik olan nodüller çok hipoekoik kabul edilir ve 3 puan verilmektedir. Ekojenitesi değerlendirilemeyen nodüller için 1 puan verilmektedir(23).

2.2.1.1.3. Şekil

Nodülün şekli, aksiyel planda nodülün uzunluğu ile genişliğinin, ultrason probu ışınına paralel ve dik olacak şekilde karşılaştırılmasıyla değerlendirilir. Genellikle

ölçüm yapmadan inspeksiyonla değerlendirilebilir. Genişliğinin uzunluğundan fazla olması (transvers ekseninde daha uzun olması) 0 puan, uzunluğunun genişliğinden fazla olması (vertikal ekseninde daha uzun olması) 3 puan almaktadır(23).

2.2.1.1.4. Kenar özellikleri

Bir nodül net sınırlarla tanımlanamıyorsa, kenar (margin) ile ilgili alanın boş kalmaması için belirsiz sınır (ill-defined) kategorisi tanımlanmıştır ve 0 puan almaktadır. Lobüle kenar çevre parankime protrüzyon yapan; düzensiz kenar ise dikenli, girintili çıkıntılı veya keskin açılı kenar yapısını ifade eder ve 2 puan almaktadır. Ekstratiroidal yayılım, nodülün tiroid kapsülünü aşarak çevre yumuşak dokulara veya vasküler yapılara belirgin invazyon göstermesi durumudur ve 3 puan almaktadır. Değerlendirme sırasında birden fazla kenar özelliği mevcutsa, en yüksek puanı alan özellik esas alınır. Kenar özellikleri değerlendirilemeyen nodüller için 0 puan verilmektedir(23).

2.2.1.1.5. Ekojenik odak

Ekojenik odaklar, tiroid nodülü içerisinde ultrasonografide parlak yansımalar şeklinde görülen yapılardır. Büyük kuyruklu yıldız (comet-tail) artefaktları, 1 mm'den daha derin V şeklinde yansımalarla birlikte görülen ekojenik odaklardır. Bu yapılar kolloid ile ilişkilidir ve tiroid nodüllerinin kistik bileşenlerinde görüldüğünde benign bulgular açısından güçlü bir göstergedir(30). Ekojenik odak yoksa veya comet-tail artefaktları görülürse 0 puan verilmektedir. Makrokalsifikasyon akustik gölgelenmenin eşlik ettiği kaba ekojenik odaklardır. Makrokalsifikasyon varlığı, eğer nodül diğer şüpheli özelliklerle birlikte görüldüğünde malignite riskini arttırabilir, 1 puan almaktadır. Periferik kalsifikasyon, nodül kenarında tam (komplet) veya tam olmayan (inkomplet) halka şeklinde görülebilir, 2 puan almaktadır. Punktat ekojenik odaklar

(mikrokalsifikasyon) nodül içinde gölgelenme göstermeyen, küçük odaklardır. Nodülün solid komponentinde küçük comet-tail artefaktlar olarak görülebilirler, bu nedenle büyük comet-tail artefaktlardan farklı olarak düşünölmelidir. Bu kategoride, nodülde birden fazla ekojenik odak mevcutsa her biri için puanlar ayrı ayrı toplanır (23).

2.2.2. İnce iğne aspirasyon biyopsisi

İİAB, tiroid nodüllerinin sitolojik incelenmesi amacıyla uygulanan, minimal invaziv ve güvenilir bir tanı yöntemidir. Bu teknikte, genellikle 22–27 gauge inceliğinde iğneler kullanılarak, tiroid nodülünden hücre veya sıvı aspirasyonu gerçekleştirilir. Lokal anestezi ile ya da bazı durumlarda anestezi uygulanmaksızın ultrasonografi rehberliğinde örnekleme yapılır. Alınan örnekler histopatolojik değerlendirme amacıyla uygun şekilde saklanır ve laboratuvara gönderilir.

İİAB sonuçlarının standardizasyonunu sağlamak amacıyla, The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) adı verilen, altı kategoriden oluşan basitleştirilmiş bir raporlama sistemi geliştirilmiştir(31). Bu sistem ilk kez 2010 yılında yayımlanmış, ardından 2017 ve 2023 yıllarında güncellenerek tanısal yaklaşımlarla uyumlu hale getirilmiştir(4).

2.2.2.1. The bethesda system for reporting thyroid cytopathology

En son yayımlanan 2023 TBSRTC kılavuzunda, önceki versiyonlarda yer alan bazı terminolojik belirsizlikler ve sınıflandırma limitasyonları, güncellenmiş veriler ışığında yenilenmiştir. Bu güncellemeler yorumların daha standardize hale gelmesini ve klinik yönlendirmelerin daha net yapılabilmesini amaçlamaktadır.

TBSRTC 2023 kılavuzunda, önceki kılavuzlarda kategori 1 için kullanılan “istenilen düzeyde olmayan, yetersiz (unsatisfactory)” ifadesi, kategori 3 için kullanılan “önemi belirsiz foliküler lezyon (follicular lesion of undetermined significance)” ifadesi ve kategori 4 için kullanılan “foliküler neoplazi şüphesi (suspicious for a follicular neoplasm)” ifadesi kaldırılmış, her bir kategori tek ifade ile tanımlanmıştır (Tablo 2).

Her bir Bethesda kategorisine ait malignite riski, 2023 TBSRTC kılavuzunda, prospektif olarak takip edilmiş geniş serilerden elde edilen veriler doğrultusunda güncellenmiştir (Tablo 3).

Ayrıca, 2023 raporunda moleküler testlerin klinik karar verme sürecindeki artan rolü özellikle vurgulanmıştır. Ek olarak, TBSRTC'nin pediatrik olgularda da güvenli ve uygulanabilir bir sınıflandırma sistemi olduğu ifade edilmiş; bu yaş grubundaki hastalar için de her bir kategoriye karşılık gelen malignite risk oranları hesaplanmıştır.

Tablo 2. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC).*

Kategori 1: Tanısal olmayan <ul style="list-style-type: none">• Yalnızca kistik sıvı içeren örnekler• Asellüler örnekler• Diğer (görünürlüğü engelleyen kan, pıhtılaşma artefaktı, kuruma artefaktı vb.)
Kategori 2: Benign sitoloji <ul style="list-style-type: none">• Foliküler nodüler hastalık (adenomatöz nodül, kolloid nodül vb.)• Uygun klinik durumda kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto) ile uyumlu bulgular• Granülomatöz (subakut) tiroidit ile uyumlu bulgular• Diğer
Kategori 3: Önemi belirsiz atipi <ul style="list-style-type: none">• Nükleer atipi ve diğer atipi varlığını belirtiniz
Kategori 4: Foliküler neoplazi <ul style="list-style-type: none">• Onkositik tip (Hurtle hücreli) varsa belirtiniz
Kategori 5: Malignite şüphesi <ul style="list-style-type: none">• Papiller tiroid karsinomu şüphesi• Medüller tiroid karsinomu şüphesi• Metastatik karsinom şüphesi• Lenfoma şüphesi• Diğer
Kategori 6: Malign sitoloji <ul style="list-style-type: none">• Papiller tiroid karsinomu• Yüksek dereceli foliküler kökenli karsinom• Medüller tiroid karsinomu• İndiferensiye karsinom (anaplastik)• Skuamöz hücreli karsinom• Mikst özellikli karsinom (belirtiniz)• Metastatik malignite• Non-Hodgkin lenfoma• Diğer

* Ali ve arkadaşlarının 2023 yılında yayınladığı rapordan yararlanılarak hazırlanmıştır(4).

Tablo 3. Bethesda sisteminin 2010, 2017 ve 2023 yıllarında yayınlanan raporlarda her bir kategori için malignite risk oranları.*

Tanısal Kategori	ROM(2010)	ROM(2017)		ROM(2023)	
	%	NIFTP malign sayılırsa (%)	NIFTP malign sayılmazsa (%)	NIFTP malign sayılırsa; ortalama % (aralık)	NIFTP malign sayılmazsa; ortalama(%)
Kategori 1	1-4	5-10	5-10	13(5-20)	12
Kategori 2	0-3	0-3	0-3	4(2-7)	2
Kategori 3	5-15	10-30	6-18	22(13-30)	16
Kategori 4	15-30	25-40	10-40	30(23-34)	23
Kategori 5	60-75	50-75	45-60	74(67-83)	65
Kategori 6	97-99	97-99	94-96	97(97-100)	94

* The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology kılavuzlarından yararlanılarak hazırlanmıştır(4, 31, 32).

ROM: Malignite riski, NIFTP: Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv foliküler tiroid neoplazisi.

2.2.2.1.1. Kategori 1: tanısal olmayan

Tanısal olmayan sitoloji, yeterli hücresel ya da kolloid materyal içermeyen örnekler için kullanılır. TBSRTC 2023 kılavuzunda, İİAB örneklerinin yeterlilik kriterleri hem niceliksel hem de niteliksel özellikler bakımından ayrıntılı şekilde tanımlanmıştır. Niceliksel olarak, tanının yeterli sayılması için örnekte, her biri en az 10 hücre içeren, iyi korunmuş ve net şekilde izlenebilen en az 6 grup foliküler hücre bulunması gerekmektedir. Niteliksel olarak ise, hücrelerin iyi korunmuş, uygun şekilde boyanmış ve mikroskop altında kolaylıkla değerlendirilebilir özellikte olması beklenir(4). Tanısal olmayan sitoloji, tüm İİAB'lerin %2-%16 kadarını oluşturmaktadır(16). Bu kategori için ATA 2015 rehberinde tekrar İİAB önerilmektedir(16).

2.2.2.1.2. Kategori 2: benign sitoloji

Benign sitoloji grubunda; foliküler nodüler hastalık, kronik lenfositik tiroidit ve granülomatöz tiroidit gibi iyi huylu tiroid patolojileri ile uyumlu sitolojik bulgular yer almaktadır.

Benign karakterdeki nodüllerin malignite risk oranı ortalama %4 civarındadır(4). Bu nedenle bu lezyonlar için klinik ve ultrasonografik takip önerilir(16). Ancak 4 cm'den büyük nodüllerle ilgili olarak literatürde net bir konsensus bulunmaması nedeniyle bu büyüklükteki nodüllerde takip ya da cerrahiye yönlendirme kararı klinik bağlamda bireysel olarak değerlendirilmelidir(16).

2.2.2.1.3. Kategori 3: önemi belirsiz atipi

TBSRCT 2017 raporunda(32), “önemi belirsiz atipi” ifadesi altında yer alan sitolojik varyasyonlar, beş alt kategori halinde tanımlanmıştır. Bu kategorizasyon, sitolojik değerlendirmede gözlenen ancak kesin benign ya da malign tanıya yönlendiremeyen atipilerin daha iyi anlaşılmasını ve raporlanmasını amaçlamaktadır.

Sitolojik atipide fokal belirgin nükleer değişiklikler, yaygın ancak hafif nükleer değişiklikler veya histiyositoid görülebilir. Yapısal atipide, hücre sayısı azdır ancak büyük ölçüde mikrofoliküller bulunur. Sitolojik ve yapısal atipi varlığı aynı örnekte hem sitolojik hem de yapısal atipi bulgularının birlikte görülmesidir. Hurtle hücreli atipi, hücreden fakir ancak sadece Hurtle hücrelerin bulunduğu atipidir. Ayrıca materyal sadece Hurtle hücreleri içeriyorsa ve kronik lenfositik tiroidit veya multinodüler guatr gibi kliniğin benign tabloları düşündürmesi durumunda hücre yoğunluğu orta ve fazla dahi olsa bu terim kullanılabilir. Başka şekilde tanımlanamayan atipi ise diğer dört gruptaki özelliklere uymayan atipiler için kullanılır(32).

TBSRCT 2023 kılavuzunda, AUS lezyonlarının “nükleer atipi” (daha önce sitolojik atipi olarak adlandırılmıştır) ve “diğer atipi” şeklinde ayrımının yapılması önerilmiştir. Bu yeni alt sınıflama, nükleer atipinin (göreceli olarak daha yüksek malignite riski taşıyan) diğer tüm AUS morfolojik paternlerinden (göreceli olarak daha düşük risk taşıyan) ayırt edilmesinin önemine vurgu yapmaktadır(4).

ATA 2015 kılavuzuna göre, tüm İİAB’lerin arasında AUS olgularının beklenen sıklığı %7 civarında bildirilmiştir ve klinik yaklaşımda tekrar İİAB, moleküler test veya bunlar yapılamazsa risk faktörleri, ultrasonografik özellikler ve hasta tercihine göre takip veya diagnostik cerrahi önerilmektedir(16).

2.2.2.1.4. Kategori 4: foliküler neoplazi

Kategori 4, en az orta derecede hücrel yoğunluk gösteren ve çoğunluğu mikروفoliküler ve/veya hücre kümeleri, trabekül yapılar ya da tek hücreler şeklinde belirgin yapısal anormallik gösteren foliküler hücrelerden oluşan örnekleri temsil etmektedir. Tüm İİAB’lerin ortalama %10’u Bethesda Kategori 4 şeklinde bildirilmiştir(16). Önerilen tedavi hemitiroidektomi veya lobektomidir(4).

2.2.2.1.5. Kategori 5: malignite şüphesi

İİAB örneğinde papiller tiroid karsinomu, medüller tiroid karsinomu, lenfoma veya başka bir malign neoplazm açısından endişe verici sitomorfolojik özellikler bulunduğu, ancak bu bulguların niceliksel ve/veya niteliksel olarak kesin malignite tanısı koymak için yetersiz olduğu durumlarda kullanılır. Tüm İİAB’lerin %1-%6 kadarı malignite şüphesi olarak raporlanmaktadır(16). Önerilen tedavi hemitiroidektomi veya total tiroidektomidir(4).

2.2.2.1.6. Kategori 6: malign sitoloji

Malign sitoloji, bulguların net bir şekilde malignite ile uyumlu olduğunu göstermektedir. İİAB'lerin %3-7 kadarı kesin malignite sonucu vermektedir ve bunların çoğunluğu papiller karsinomdur(31). Tedavisi genellikle cerrahidir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma, insanlarda yapılan tıbbi araştırmalarla ilgili Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 30.05.2023 tarihinde, 09.2023.557 sayılı protokol numarası ile onaylanmıştır. Tek merkezli prospektif olarak planlanmış çalışmaya, 2 yıl boyunca İİAB sonucu AUS olarak raporlanan ve nihai patolojik tanı amacıyla ameliyat edilen; ayrıca ameliyat öncesi ACR TI-RADS sınıflandırmasına göre ultrasonografik değerlendirmesi yapılmış hastalar dahil edilmiştir.

Dış merkezde İİAB alınıp sonucu AUS olarak raporlanan hastaların örnekleri, kurumumuz patoloji bölümü tarafından yeniden değerlendirilmiş; sonucu aynı şekilde teyit edilmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ameliyat öncesinde, çalışmayı planladığımız radyologlar dışındaki hekimler tarafından yapılan ultrasonografik değerlendirmelere sahip hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Bir hastada farklı nodüllerden İİAB sonucu AUS olarak bildirilmişse, bu sonuçlar ayrı veriler olarak değerlendirilmiştir. Aynı nodüle ait birden fazla AUS sonucu varsa en güncel alınan örnek dikkate alınmıştır.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi özellikleri, detaylı ultrasonografi verileri, İİAB sonuçları, tedavi planlaması ve nihai patoloji sonuçları toplanarak analiz edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalara detaylı bilgi verilmiş; aydınlatılmış onam kendilerinden veya çocuk hastalar için ebeveynlerinden alınmıştır.

3.2. Ultrasonografi ve Patolojik Değerlendirme

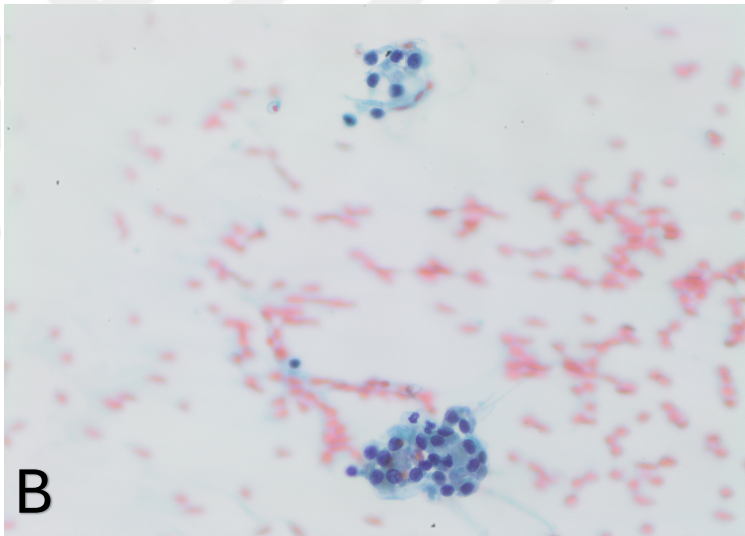
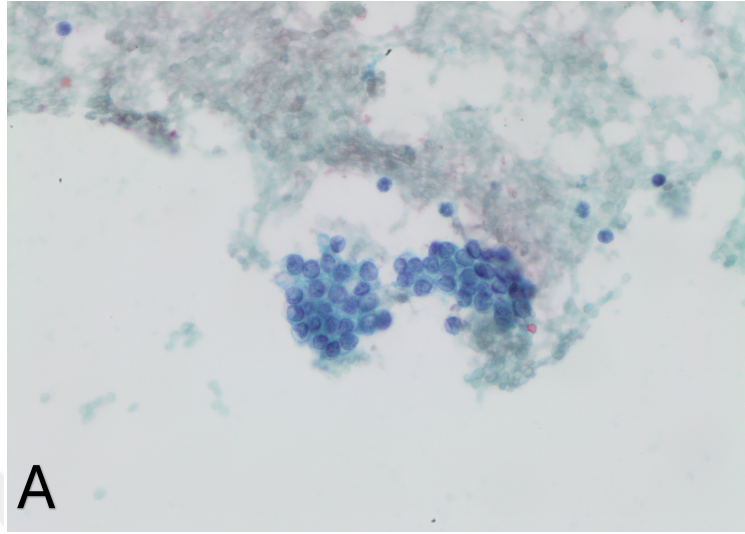
Ultrason incelemesi, lineer 2-14 MHz frekanslı prob kullanılarak kurumumuzda tiroid ve ultrason görüntülemesiyle ilgilenen iki radyolog tarafından yapılmıştır. Nodüller ACR TI-RADS(23) kılavuzuna uygun şekilde değerlendirilmiş ve skorlanmıştır.

İİAB sonucu AUS olarak raporlanan olgularda, güncel kılavuzlara bakılarak ve endokrin konseyinden çıkan kararlar doğrultusunda cerrahi tedavi önerilen hastalara total tiroidektomi, sağ veya sol lobeistmektomi yapılmış; ameliyat sonrası nihai patoloji sonucu için cerrahi spesimen uygun şekilde saklanarak patoloji laboratuvarına gönderilmiştir.

Sitolojik ve cerrahi sonrası patoloji değerlendirmeleri, Marmara Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tiroid sitolojisiyle ilgilenen patologlar tarafından yapılmıştır. AUS olarak raporlanan olgular, ek olarak güncel kılavuzlar ışığında "nükleer atipi" ve "diğer atipi" şeklinde alt gruplara ayrılmıştır.

İİAB preparatları mikroskop altında incelenirken; nükleer psödoinklüzyon, nükleer çentiklenme, nükleer irileşme, soluk kromatin/nükleer berraklaşma, nükleer kontür düzensizliği, belirgin nükleol varlığı ve histiyositoid hücreler varlığı gözlemlenmesi durumunda, ilgili olgular "nükleer atipi" grubuna dahil edilmiştir. Bu özellikleri içermeyen olgular "diğer atipi" grubuna eklenmiştir (Şekil 3).

İİAB sırasında bildirilen nodülün lokalizasyonu ve boyutu, cerrahi spesimen üzerinde patolojik inceleme sırasında karşılaştırılarak eşleştirme yapılmıştır.



Şekil 3. Önemi Belirsiz Atipi olgularında “nükleer atipi” ve “diğer atipi” örneklerinin sitopatolojik görünümü.

A (Nükleer Atipi örneği): Yaymalarda nükleer irileşme, berraklaşma, hafif kontur düzensizliği gözlenen tiroisit hücre grupları izlenmiştir (Papanicolaou boyaması, 400X büyütme). B (Diğer Atipi örneği): Yaymalarda çoğunlukla mikrofoliküler arkitektür oluşturan, belirgin nükleer atipi göstermeyen az sayıda tiroisit hücre grubu izlenmiştir (Papanicolaou boyaması, 400X büyütme).

3.3. İstatistiksel Analiz

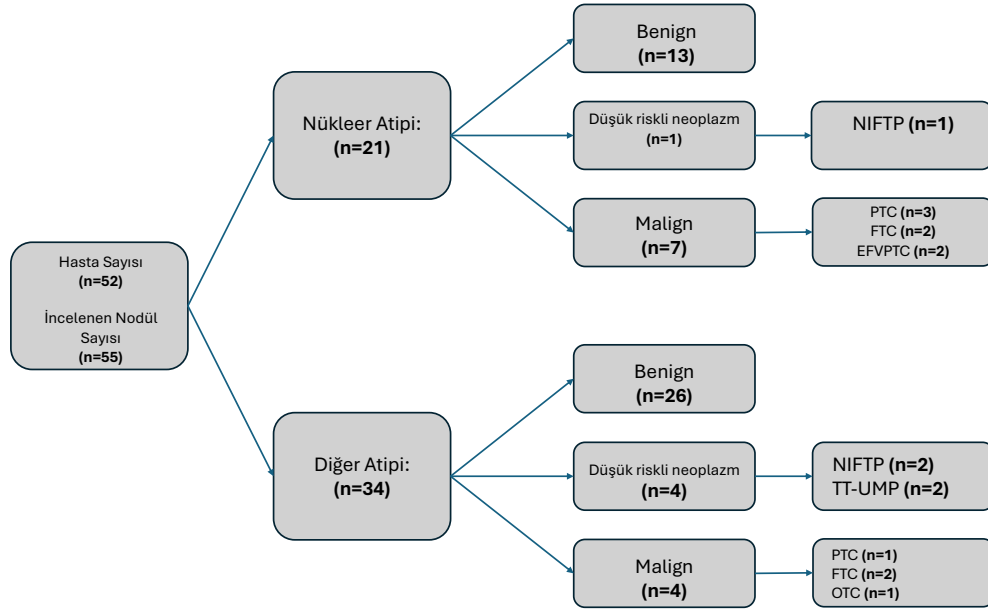
Kategorik değişkenlerin sunumunda yüzde ve frekans kullanılmıştır. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uygun olanlar, ortalama \pm standart sapma; asimetrik dağılanlar ise medyan, minimum ve maksimum değerler ile verilmiştir. Tek değişkenli analizlerde, bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Pearson, Ki-kare ve gereğinde Fisher's Exact testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin analizinde iki grup varlığında veriler normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney-u testi, ikiden fazla grup varlığında ise Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin korelasyonunda veriler normal dağılıma uymadığı için Sperman korelasyon testi kullanılmıştır. Duyarlılık ve özgüllük değerlerinin hesaplanmasında ROC (İşlem Karakteristik Eğrisi) analizi kullanılmıştır. İstatistiksel analiz için IBM SPSS yazılımı (Statistical Package for the Social Sciences) (versiyon 25.0; IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) ve Microsoft 365 Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, ABD) programları kullanılmıştır. P değerinin $<0,05$ olması istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

52 hastanın yer aldığı toplamda 55 nodül çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların medyan yaşı 52 (aralık: 13-71), Kadın/Erkek oranı 3,2:1 olarak bulunmuştur. Nodül boyutu medyan değeri 18 mm (aralık: 6-60)'dir.

Olguların genel malignite oranı %20 iken düşük dereceli neoplaziler malignite grubuna eklendiğinde oran %29 olarak bulunmuştur. İncelenen 55 nodülden 21'i (%38) nükleer atipi, 34'ü (%62) diğer atipi grubunda yer almaktadır. Nükleer atipi grubunda malignite oranı %33, düşük dereceli neoplaziler malign olarak kabul edildiğinde %38 iken, diğer atipi grubunda malignite oranı %12, düşük dereceli neoplaziler malign olarak değerlendirildiğinde %24 olarak bulunmuştur.

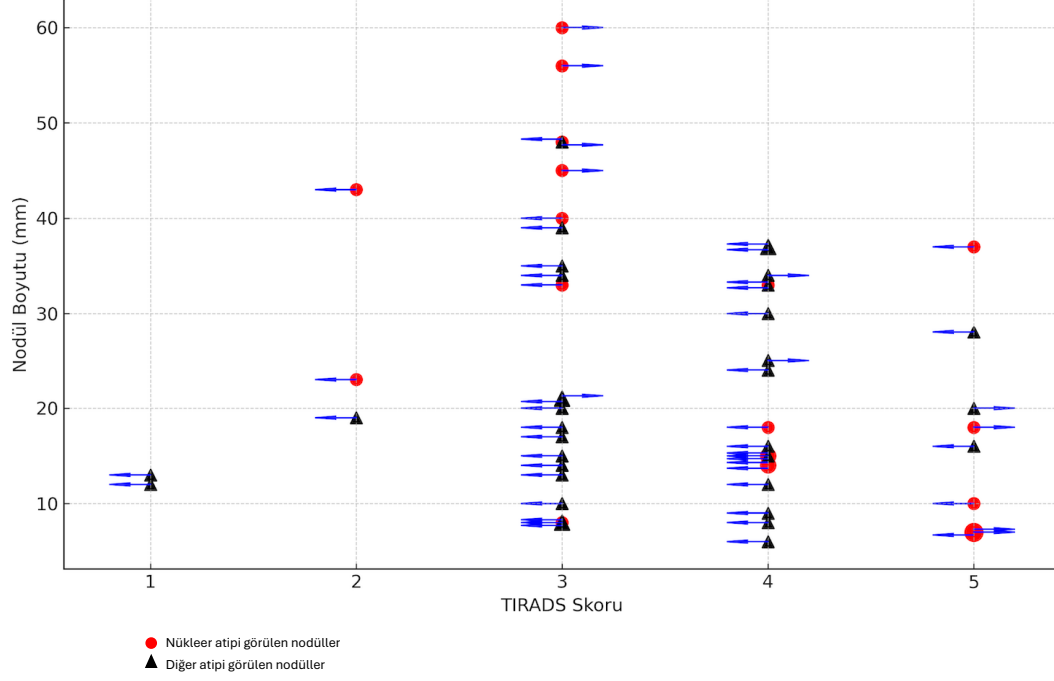
Malign patolojiler arasında en sık gözlenenler, 4 (%36) hasta ile PTC ve FTC iken; 2 (%18) hastada EFVPTC ve 1 hastada OTC saptanmıştır. Düşük dereceli neoplaziler grubunda ise 3 (%5,5) hastada NIFTP ve 2 (%3,6) hastada TT-UMP izlenmiştir. Şekil 4'te hastaların İİAB sonuçları ve ameliyat sonrası histopatolojik tanıları gösterilmiştir.



Şekil 4. Olguların İİAB ve postoperatif patolojik sonuçları.

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, NIFTP: Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv foliküler tiroid neoplazisi, PTC: Papiller tiroid karsinomu, FTC: Foliküler tiroid karsinomu, EFVPTC: Enkapsüle foliküler varyant papiller tiroid karsinomu, TT-UMP: Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörü, OTC: Onkositik tiroid karsinomu.

Nodüllerin boyutu ve ACR TI-RADS skoruna göre dağılımları Şekil 5'te gösterilmiş; her bir nodülün atipi özelliği ve histopatolojik sonucunun malign ve benign şeklinde ayrımı yapılmıştır. En sık gözlenen grup, 22 nodül ile TR3 düzeyinde olup; bunu 19 olgu ile TR4 ve 9 nodül ile TR5 takip etmektedir. TR5 nodüllerin malignite oranı %44 olup; bu oran TR4 için %11, düşük dereceli neoplaziler dahil edildiğinde %21 iken; TR3 için %23, düşük dereceli neoplaziler dahil edildiğinde %36 olarak bulunmuştur. TR2 ve TR1 nodüllerde ise malignite izlenmemiştir. Nodüllerin ACR TI-RADS skoru ile postoperatif malignite sonuçları karşılaştırılmış ve Tablo 4'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Olguların ACR TI-RADS skoru, nodül boyutu ve malignite sonucuna göre dağılımı.*

ACR TI-RADS: American College of Radiology Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi, TIRADS: Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi

* Grafikte sola bakan mavi ok malignite negatif, sağa bakan mavi ok malignite pozitif nodülleri temsil etmektedir (Düşük dereceli tiroid neoplazileri malignite grubuna dahil edilmemiştir). TIRADS skoru 4 ve boyutu 15 mm ve 16 mm olan nükleer atipili olgu sayısı ikişer tane olduğu için kırmızı yuvarlak figürler daha büyük boyutta yapılmıştır ve çıkan ok sayısı iki tanedir. TIRADS skoru 5 ve boyutu 7 mm olan nükleer atipili olgu sayısı üç tane olduğu için kırmızı yuvarlak figür iki adet olanlara göre biraz daha büyük boyutta yapılmıştır ve çıkan ok sayısı üç tanedir. TIRADS skoru 3, boyutu 21 mm ve 8 mm; TIRADS skoru 4, boyutu 37 mm olan ikişer olgu olduğundan siyah üçgen figür daha büyük boyutta yapılmıştır ve çıkan ok sayısı iki tanedir.

Tablo 4. Nodüllerin ACR TI-RADS skoru ve histopatolojik sonuçlarının karşılaştırılması.

ACR TI-RADS	Malign (n)	Benign (n)	Toplam (n)	ROM % (düşük dereceli neoplazi hariç)	ROM % (düşük dereceli neoplazi dahil)
TR1	0	2	2	0	0
TR2	0	3	3	0	0
TR3	5	17	22	23	36
TR4	2	17	19	11	21
TR5	4	5	9	44	44
Toplam	11	44	55		

ACR TI-RADS: American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System, n: nodül sayısı, ROM: Malignite riski.

Tablo 5'te olguların demografik ve ultrasonografik özellikleri malignite bulgusuna göre karşılaştırılmıştır. Tek değişkenli analizler sonucunda, ekojenik odak bulgularının malignite ile ilişkisine bakıldığında, bu odakların varlığı ve türü malignite açısından anlamlı fark yaratmaktadır ($p= 0,014$). Yapılan post-hoc analizlerde anlamlılığı, odak olmaması ile periferik kalsifikasyon ($p= 0,025$) veya mikrokalsifikasyon ($p= 0,049$) bulunması sağlamaktadır. Ekojenik odak bulunmayan nodüllerin %12'sinde malignite saptanırken, periferik kalsifikasyon bulunan tüm olgular, mikrokalsifikasyon bulunan olguların %44'ü malign patoloji çıkmıştır. Ayrıca malign olgular ile benign+düşük dereceli neoplazilerin karşılaştırıldığı analizde, ekojenik odaktan elde edilen sayısal puanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p= 0,047$).

Tablo 5. Benign ve Malign Nodüller Arasındaki Demografik ve Ultrasonografik Özelliklerin Karşılaştırılması.

Demografik ve Ultrasonografik Özellikler		Histopatolojik Sonuç				p değeri
		Malign		Benign+Düşük dereceli neoplazi		
		Sayı (n)	Medyan (min-max)	Sayı (n)	Medyan (min-max)	
Yaş		11	51(13-71)	44	53(15-68)	0,858
Nodül boyutu (mm)		11	25(7-60)	44	16,5(6-48)	0,096
TIRADS Puanı		11	6 (3-13)	44	4 (0-12)	0,127
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	p değeri
Cinsiyet	Erkek	3	23,1%	10	76,9%	0,709*
	Kadın	8	19,0%	34	81,0%	
Atipi Ayrımı	Nükleer Atipi	7	33,3%	14	66,7%	0,082*
	Diğer Atipi	4	11,8%	30	88,2%	
TIRADS Skoru	TR1	0	0,0%	2	100,0%	0,266*
	TR2	0	0,0%	3	100,0%	
	TR3	5	22,7%	17	77,3%	
	TR4	2	10,5%	17	89,5%	
	TR5	4	44,4%	5	55,6%	
Nodül Yapısı	Spongiform	0	0,0%	2	100,0%	0,662*
	Mikst*	2	11,8%	15	88,2%	
	Solid**	9	25,0%	27	75,0%	
Ekojenite	Anoekoik	0	0,0%	2	100,0%	0,369*
	Hiperekoik	1	33,3%	2	66,7%	
	İzoekoik	4	14,3%	24	85,7%	
	Hipoekoik	6	33,3%	12	66,7%	
	Çok hipoeikoik	0	0,0%	4	100,0%	
Şekil	Geniş***	10	19,6%	41	80,4%	>0,05*
	Uzun****	1	25,0%	3	75,0%	
Kenar özellikleri	Pürüzsüz	7	16,3%	36	83,7%	0,297*
	Lobüle	1	25,0%	3	75,0%	
	Düzensiz	1	33,3%	2	66,7%	
	Ekstratiroidal yayılım	2	40,0%	3	60,0%	

Tablo 5 Devamı. Benign ve Malign Nodüller Arasındaki Demografik ve Ultrasonografik Özelliklerin Karşılaştırılması.

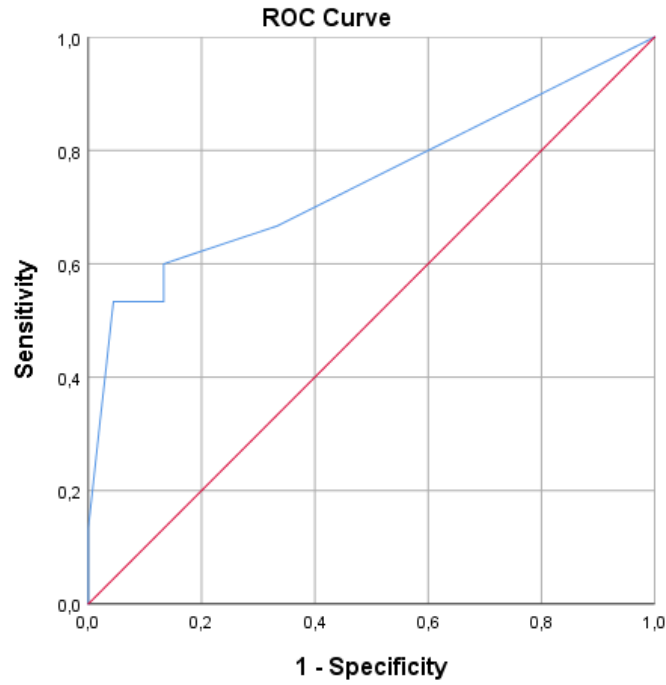
Ekojenik odak*****	Odak yok	4	12,1%	29	87,9%	0,014*
	Geniş cornet-tail artefakt	1	50,0%	1	50,0%	
	Makrokalsifikasyon	4	28,6%	10	71,4%	
	Periferik kalsifikasyon	2	100,0%	0	0,0%	
	Punktuat ekojenik odak	4	44,4%	5	55,6%	

mm: milimetre, TIRADS: Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi

* : Mikst kistik ve solid, ** : Mikst kistik ve solid, *** : Genişliği uzunluğundan fazla, **** : Genişliği uzunluğundan fazla

*****Ekojenik odak kategorisinde 5 olgunun iki farklı özelliği mevcut olduğu için toplam 60 olgu olarak değerlendirilerek analiz yapılmıştır.

Şekil 6'da, ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda ölçülen ekojenik odak sayısal değerinin malignite öngörmede tanısal değeri olduğu görülmüştür. (AUC:0,74, 95% CI:0,58-0,91, p=0,005). Bu parametre için önerilen sınır değerleri Tablo 6'da belirtilmiştir. Sınır değeri 1,5 alındığında sensitive %60, spesifisite 86,7 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 6. Ekojenik odak değerinin malignite açısından duyarlılık ve özgüllüğü.

Tablo 6. Ekojenik odak sayısal verisinin önerilen sınır değerlerine göre sensitivite ve spesifisitesi.

Özellik	AUC (95% CI)	P değeri	Sınır değer	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
Ekojenik odak değeri	0,74 (0,58-0,91)	0,005	-1,00	100,0	0,0
			0,50	66,7	33,3
			1,50	60,0	86,7
			2,50	53,3	86,7
			3,50	53,3	95,6
			4,50	13,3	100,0
			6,00	0,0	100,0

AUC: Area under Curve (Eğri Altındaki Alan), CI: Confidence Interval (Güven Aralığı).

Nükleer atipi ve diğer atipi grupları arasında yaş, cinsiyet ve nodül boyutu açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir. Nükleer atipi ve diğer atipi olgularının kendi içlerinde yapılan analizlerde, TIRADS skoru ile malignite arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 7). Ancak nükleer atipi grubunda düşük dereceli neoplaziler malign gruba dahil edilmesi durumunda, TIRADS skoru ile malignite arasında anlamlı ilişkili olduğu görülmüştür ($p= 0,026$).



Tablo 7. Nükleer atipi ve diğer atipi olgularında demografik ve ultrasonografik özelliklerin karşılaştırılması.

		Atipi Ayrımı					
		Nükleer Atipi			Diğer Atipi		
		Malign	Bening+Düşük dereceli neoplazi	p	Malign	Bening+Düşük dereceli neoplazi	p
		(%)	(%)		(%)	(%)	
Cinsiyet	Erkek	50,0	50,0	0,354	0,0	100,0	0,559
	Kadın	26,7	73,3		14,8	85,2	
Nodül boyutu	<2 cm	27,3	72,7	0,029	0,0	100,0	0,057
	2-4 cm	0,0	100,0		26,7	73,3	
	>4 cm	80,0	20,0		0,0	100,0	
TIRADS	TR1	0,0	0,0	0,095	0,0	100,0	0,515
	TR2	0,0	100,0		0,0	100,0	
	TR3	57,1	42,9		6,7	93,3	
	TR4	0,0	100,0		15,4	84,6	
	TR5	50,0	50,0		33,3	66,7	
Nodül yapısı	Spongiform	0,0	0,0	0,613	0,0	100,0	>0,05
	Mikst*	16,7	83,3		9,1	90,9	
	Solid**	40,0	60,0		14,3	85,7	
Ekojenite	Anoekoik	0,0	0,0	>0,05	0,0	100,0	0,394
	Hiperekoik	50,0	50,0		0,0	100,0	
	İzoekoik	33,3	66,7		5,3	94,7	
	Hipoekoik	37,5	62,5		30,0	70,0	
	Çok hipoeikoik	0,0	100,0		0,0	100,0	
Şekil	Geniş***	33,3	66,7	>0,05	12,1	87,9	>0,05
	Uzun****	33,3	66,7		0,0	100,0	
Kenar özellikleri	Pürüzsüz	30,8	69,2	>0,05	10,0	90,0	0,409
	Lobüle	33,3	66,7		0,0	100,0	
	İrregüler	33,3	66,7		0,0	0,0	
	Ekstratiro-idal yayılım	50,0	50,0		33,3	66,7	
Ekojenik odak	Var	20,0	80,0	0,120	5,6	94,4	0,323
	Yok	66,7	33,3		18,8	81,3	
Geniş comet^	Var	0,0	0,0	-	50,0	50,0	0,225
	Yok	33,3	66,7		9,4	90,6	
Makrokalsifikasyon	Var	100,0	0,0	0,025	9,1	90,9	>0,05
	Yok	22,2	77,8		13,0	87,0	
Periferik kalsifikasyon	Var	100,0	0,0	0,333	100,0	0,0	0,118
	Yok	30,0	70,0		9,1	90,9	
Mikrokalsifikasyon	Var	60,0	40,0	0,280	25,0	75,0	0,409
	Yok	25,0	75,0		10,0	90,0	

TIRADS: Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi, * :Mikst kistik ve solid,

** : Solid veya tamamına yakın solid, *** : Genişliği uzunluğundan daha fazla, **** :

Genişliği uzunluğundan daha fazla. ^: Geniş comet tail artefakt

Tablo 8’de postoperatif patoloji sonucu malign tümör olan hastaların TIRADS skorları karşılaştırılmıştır. Bu analize göre, FTC ve FVPTC olguları ile PTC olgularının TIRADS skorlarının anlamlı düzeyde farklı olduğu görülmüştür (p= 0,003). PTC olgularında yüksek riskli ultrasonografik nodül özellikleri izlenirken, FTC ve FVPTC olgularında daha düşük riskli nodül özellikleri görülmüştür.

Tablo 8. Malign Nodüllerin Patolojik Tiplerine Göre TIRADS Düzeylerinin Karşılaştırılması.

			Patoloji Sonucu				Toplam	p değeri
			PTC	FTC	FVPTC	OTC		
TIRADS	TR3	Sayı (n)	0	3	2	0	5	0,003
		Yüzde	0	60	40	0	100	
	TR4	Sayı (n)	0	1	0	1	2	
		Yüzde	0	50	0	50	100	
	TR5	Sayı (n)	4	0	0	0	4	
		Yüzde	100	0	0	0	100	
Toplam		Sayı (n)	4	4	2	1	11	
		Yüzde	36,4	36,4	18,2	9,1	100,0	

PTC: Papiller tiroid karsinomu, FTC: Foliküler tiroid karsinomu, FVPTC: Foliküler varyant papiller tiroid karsinomu, OTC: Onkositik tiroid karsinomu, TIRADS: Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Tiroid nodülleri, toplumda yaygın olarak görülmektedir. Bazı çalışmalarda, toplumun %20 ile %76'sında en az bir tiroid nodülünün bulunduğu tahmin edilmektedir(33). Tiroid kanserleri sıklıkla tiroid nodülü olarak karşımıza çıkmakla birlikte, nodüllerin %40'a kadar oranda insidental olarak saptandığı, bu nodüllerin de %1,5 ile %17 arasında malign olduğu belirtilmektedir(34).

Nodüllerin tanısal değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemlerden biri İİAB'dir(3). İİAB sonuçları, Bethesda sistemi ile kategorize edilmekte olup(4), bu sistemde kategori 3, 4, 5 "belirsiz sitoloji" olarak kabul edilmektedir ve bu grupta klinik yaklaşımlar değişkenlik göstermektedir(3, 16). Mevcut görülen bu değişkenliği azaltmak ve tanısal kesinliği arttırmak amacıyla, ultrasonografik özellikler ile sitolojik bulguların birlikte değerlendirilmesini öneren çalışmalar mevcuttur(5, 6).

Tiroid nodüllerinin ultrasonografik incelemesinde birçok risk sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Bu risk sınıflandırma sistemleri, özellikle sitolojisi belirsiz hastaların klinik yönetiminde önemli yer tutmaktadır(27). ACR TI-RADS, K-TIRADS, EU-TIRADS, ATA ultrason sınıflandırma sistemleri en bilinen yöntemlerdendir. Sitolojisi belirsiz hastalarda malignite riskini daha kesin olarak değerlendirmek amacıyla, bu sistemlerin kullanıldığı çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Nitekim, tüm İİAB örneklerinin yaklaşık %7'sinin AUS sitolojisi ile sonuçlandığı ve bu gruptaki olguların yönetiminde belirsizliklerin varlığı göz önünde bulundurulduğunda, malignite öngörüsünü güçlendiren çalışmaların gerekliliği ortaya çıkmıştır(16).

Bu doğrultuda, K-TIRADS sistemi kullanılarak yapılan retrospektif bir çalışmada 113 AUS hastası değerlendirilmiş ve K-TIRADS sisteminin AUS olgularında malignite öngörüsünde yardımcı olabildiği gösterilmiştir(35). Benzer şekilde, Uğurlu ve ark.'ın yaptığı çalışmada AUS hastalarında malignite öngörüsü için EU-TIRADS sistemi kullanılmıştır(36). Kwak TIRADS sisteminin kullanıldığı bir diğer çalışmada ise, AUS hastalarında (nükleer atipili ve/veya yapısal atipi olgular) TIRADS skorunun malign ve benign olgular arasında anlamlı oranda farklı olduğu gösterilmiştir(37).

Ultrasonografik risk sınıflandırma sistemleri arasında yüksek sensitivite ve spesifisite oranıyla en fazla tanısal performansa sahip sistemin ACR TI-RADS olduğu bildirilmektedir(7). Bu nedenle çalışmamızda nodül değerlendirmesi ACR TI-RADS sistemi kullanılarak yapılmıştır. Babajani ve ark.'ın opere edilen 41 AUS hastası ile yaptığı çalışmada ACR TI-RADS sisteminin malignite öngörüsüne bakılmıştır. ACR TI-RADS sisteminin tüm olgularda malignite ile anlamlı ilişki gösterdiği ancak; TBSRTC alt grupları içinde yalnızca Hurtle hücreli atipili olgularda prediktif değer taşıdığı gösterilmiştir(38). Ancak çalışmanın retrospektif tasarımı ve olgu sayısının az olması daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir. Mevcut literatür eşliğinde, AUS hastalarında ACR TI-RADS sisteminin kullanıldığı prospektif bir çalışma, bildiğimiz kadarıyla ilk kez tasarlanmıştır.

Çalışmamızda, ACR TI-RADS sisteminin AUS olgularında malignite öngörüsüne katkısı, düşük dereceli neoplazilerin malign gruba dahil edilmediği ve dahil edildiği analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla p değeri: 0,266; 0,485). Ayrıca, nükleer atipi ve diğer atipi gruplarının ayrı olarak değerlendirildiği analizlerde de anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p= 0,095; 0,515). Benzer sonuçların görüldüğü, Babajani ve ark.'ın çalışmasında ACR TI-RADS sisteminin sadece Hurtle hücreli atipi grubunda malignite öngörüsünde anlamlı ilişki gösterdiği bulunmuştur(38). Aynı şekilde, Bethesda Kategori 3 ve 4 sonucuna sahip olgularda yapılan retrospektif bir çalışmada, ACR

TI-RADS sisteminin malignite öngörüsünde tanısal kesinliği sağlamada yetersiz kaldığı vurgulanmıştır(39). Bununla birlikte, ACR TI-RADS sisteminin AUS hastalarında ve atipi alt gruplarında malignite öngörüsünde etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur(40). Bu durum, mevcut verilerin değişkenliğini göstermekte ve ileri çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Yapılan çalışmalarda nodül boyutu arttıkça malignite riskinde azalma görülmüştür(41). Magister ve ark.'ın yaptığı çalışmada, 53'ü Bethesda Kategori 3 olan 326 nodül incelenmiş, yapılan lojistik regresyon modelinde malignite oranının nodül boyutu küçük olgularda (Kategori 1 ve 6 olguları hariç) daha fazla olduğu saptanmıştır(42). Diğer yandan, Jinih ve ark.'ın çalışmasında ise nodül boyutunun İİAB sonucundan bağımsız olarak malignite ile ilişkisi gösterilememiştir(43). Çalışmamızda nodül boyutu malign grupta daha fazla bulunmuştur ancak istatistiksel olarak fark görülmemiştir ($p=0,096$). Ancak, düşük dereceli neoplazilerin malign grup içerisinde değerlendirildiği analizde, nodül boyutunun malign grupta anlamlı şekilde daha büyük olduğu izlenmiştir ($p=0,025$).

Literatürde, daha şüpheli ultrasonografik özelliklerin malignite öngörüsüne katkı sağlayabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur(5). Orlando ve ark.'ın yaptığı çalışmada, AUS olgularında düzensiz sınır (%95 spesifisite) ve mikrokalsifikasyon (%87 sensitivite) varlığının malignite riskiyle anlamlı oranda ilişkili olduğu belirtilmiştir(6). Başka bir çalışmada, İİAB sonucu Bethesda Kategori 3 gelen hastalarda çok hipoeoik ve vertikal eksende daha uzun olan nodüllerin malignite öngörüsünde yardımcı olduğu vurgulanmıştır(44). Kaliszewski ve ark.'ın çalışmasında AUS olgularında tek değişkenli analizde mikrokalsifikasyon varlığı, hipoeoijenite, düzensiz sınır ve vertikal eksende uzunluğun fazla olması malignite riski tahmininde anlamlı bulunmuşken, çok değişkenli analizde mikrokalsifikasyon varlığının anlamlı ve bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir(45). Lee ve ark.'ın çalışmasında, hipoeoijenitenin (hipoeoik ve çok hipoeoik) AUS sitolojisine sahip malignite ile sonuçlanan olgularda anlamlı

şekilde daha sık olduğu gösterilmiştir(46). Çalışmamızda periferik kalsifikasyon ve mikrokalsifikasyon varlığının malignite ile anlamlı ilişkisi bulunmuştur. Ayrıca, bu parametrelerin yer aldığı “ekojenik odak” alt grubundan elde edilen puanın, ROC analizi ile değerlendirildiğinde malignite öngörüsünde tanısal değeri olduğu saptanmıştır. Bu bulgular doğrultusunda, ACR TI-RADS sistemi içerisinde malignite öngörüsüne en fazla katkı sağlayan alt grubun ekojenik odak olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda nükleer atipi varlığının, özellikle yapısal atipi ve onkositik atipi (Hurtle hücreli atipi) ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek malignite riskine sahip olduğunu göstermiştir(3, 47-50). Gan ve ark.'ın yaptığı çalışmada, İİAB sonucu Bethesda Kategori 3 gelen olgular nükleer atipi, yapısal atipi ve lenfoid atipi alt gruplarına ayrılarak karşılaştırılmıştır. Demografik ve ultrasonografik özellikler açısından anlamlı fark bulunmayan bu iki alt grupta, rezeksiyon sonrası malignite oranı nükleer atipi grubunda %36,8; yapısal atipi grubunda ise %14,7 olarak saptanmıştır (p<0,01). Kohortun genel malignite oranı ise %27 olarak bildirilmiştir(51). Ayrıca pediatrik hasta grubunda yapılan çalışmalarda da nükleer atipi varlığının yüksek malignite oranıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir(52).

Bethesda 2023 kılavuzunda, atipinin “nükleer atipi” ve “diğer atipi” şeklinde sınıflandırılması önerilmiştir(4). Bu ayrımın, AUS olgularında malignite öngörüsünü tahmin etmede yeterli düzeyde olduğu vurgulanmıştır. Bethesda 2017 kılavuzunda nükleer atipi dışında kalan yapısal atipi, Hurtle hücreli atipi ve başka şekilde tanımlanamayan atipilerin malignite oranları benzer bulunmuş; bu nedenle bu alt grupların “diğer atipi” başlığı altında birleştirilmesinin uygun olduğu belirtilmiştir(53). Bazı çalışmalarda, nükleer atipi olgularında malignite oranı diğer atipi olgularına göre iki kattan daha fazla bulunmuştur(53, 54).

Çalışmamızdaki veriler literatürle benzerlik göstermekte olup nükleer atipi grubunda malignite oranı %33, düşük dereceli neoplaziler malign kabul edildiğinde ise %38 olarak bulunmuştur. Diğer atipi grubunda bu oranlar sırasıyla

%12 ve %24'tür. Ooi ve Nga'nın yaptığı bir derlemede, düşük dereceli neoplaziler malign gruba dahil edilmiş ve nükleer atipide malignite oranı %45'in üzerinde iken; nükleer atipi görülmeyen grupta %17 ile %24 arasında bulunmuştur(50). Ancak çalışmamızda olgu sayısının az olması nedeniyle düşük dereceli neoplazilerin malign gruba dahil edilmediği veya dahil edildiği şekliyle yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir (sırasıyla p değeri: 0,082; 0,248).

Bu çalışmada 5 (%9) olgu düşük dereceli tiroid neoplazi olarak raporlanmış olup bunların 3'ünü (%5,5) NIFTP ve 2'sini (%3,6) TT-UMP oluşturmaktadır. Bağış ve ark.'nın çalışmasında AUS olgularının %11 kadarı düşük dereceli neoplazi grubunda yer aldığı bildirilmiş; ayrıca TT-UMP sayısının NIFTP'den fazla olduğu bulunmuştur(55). Bu tümörler, 2022 WHO kılavuzunda(8) düşük riskli neoplaziler grubunda yer alıp klinik seyirleri malign ve benign tümörler arasında yer almaktadır. Ayrıca literatürde düşük riskli tiroid nodüllerinin malign gruba dahil edilip edilmeyeceği ile ilgili görüş birliği sağlanamamıştır. Bazı çalışmalarda bu tümörler malignite grubuna dahil edilmişken, bazılarında dahil edilmemiştir; bazılarında ise düşük dereceli tiroid tümörleri analizden çıkarılarak veriler değerlendirilmiştir(54).

NIFTP, tüm Bethesda kategorilerinde görülebilmekle birlikte; en sık olarak Kategori 3,4 ve 5 olgularında raporlanmıştır. Bu nedenle, özellikle bu kategorilerde NIFTP tanısının konulması, malignite riskinde anlamlı düşüştürere neden olmaktadır(12, 56). Düşük dereceli neoplaziler dahil edilmediğinde malignite oranındaki bu düşüş, klinisyenleri bazı nodüllere daha konservatif yaklaşıma yöneltmektedir. Çalışmamızda AUS hastalarında malignite oranı %20 iken, düşük dereceli neoplaziler malignite grubuna eklendiğinde oran %29 olarak bulunmuştur. Bu oranlar Bethesda 2023 kılavuzunda, NIFTP dahil edildiğinde ve edilmediğinde elde edilen malignite oranları ile uyumludur(4). Ancak çalışmamızda TR1 ve TR2 skoruna sahip hastaların çoğunun başka riskli nodül bulundurması veya medikal tedaviye rağmen kontrol edilemeyen Graves hastalığı

olması nedeniyle bu olgularda ameliyat kararı alınmış ve bu veriler çalışmamıza eklenmiştir. Güncel kılavuzlara göre ameliyat ihtiyacı olmayan bu nodül özelliklerine sahip olguların çalışmamıza dahil edilmesi, hesaplanan malignite oranının beklenenden daha düşük çıkmasına neden olduğu varsayılmıştır.

ACR TI-RADS sisteminin bu çalışmada AUS hastalarında malign ve benign ayırımında yetersiz kalmasının nedenleri arasında, sınırlı olgu sayısının yanı sıra, postoperatif patoloji sonuçlarında FTC ve FVPTC olgularının PTC'ye kıyasla daha yüksek olması gösterilebilir. Literatürde AUS sitolojisi olarak raporlanan hastaların büyük ölçüde PTC ile sonuçlandığına vurgu yapılmıştır(57, 58). Ancak Ho ve ark.'ın çalışmasında PTC olgularının yarısına yakınının FVPTC olduğu da belirtilmiştir(57). Chandra ve ark.'ın çalışmasında ise Bethesda Kategori 3 hastalarının %10'unda postoperatif patoloji sonucu FTC ile sonuçlanmıştır(59).

Jeh ve ark.'ın yaptığı çalışmada, FTC olgularında PTC olgularına göre riski az olan ultrasonografik bulguların daha fazla olduğuna vurgu yapılmıştır(60). Benzer şekilde Bethesda Kategori 4 hastalarında ATA, K-TIRADS ve EU-TIRADS sistemleri kullanılarak yapılan bir çalışmada bu sistemlerin risk sınıflamasında yardımcı olamayabileceği gösterilmiştir(58). Bunun ana nedeni olarak, Bethesda Kategori 4 hastalarının çoğunluğunun FTC veya FVPTC olarak sonuçlanması ve bu olguların ultrasonografik özelliklerinin foliküler adenomdan ayırımında çok etkili olamayabileceği düşünülmüştür(58). Fransa'da yapılan bir çalışmada da TIRADS skorunun Bethesda Kategori 3 ve 4 hastalarında anlamlı sonuçlar vermemesinin nedeninin bu kategorilerde FTC ve FVPTC oranının beklenenden fazla olması olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca çalışmada FVPTC ve FTC olgularında klasik varyant PTC'e göre daha benign özellikli ultrasonografi bulguları görüldüğüne vurgu yapılmıştır(61). Benzer şekilde, Ahmadi ve arkadaşlarının çalışmasında, FTC olgularının %80'den fazlasının Bethesda Kategori 4 hastaları arasından çıktığı görülmüş; ayrıca bu kategoride TR3 nodüllerinin malignite oranı, TR4 nodüllerine kıyasla daha yüksek bulunmuştur(62).

Literatürle uyumlu sonuçlar elde edilen çalışmamızda, TR3 hastalarında malignite oranı %23, düşük dereceli neoplaziler dahil edildiğinde %36 iken; TR4 hastalarında %11, düşük dereceli neoplaziler dahil edildiğinde %21 olarak bulunmuştur. Bunun yanında, TR3 olgularında çıkan 5 malignite olgusunun 3 (%60)'ü FTC, 2 (%40)'si FVPTC ile sonuçlanmışken TR5 olgularında çıkan 4 malignitenin tümü PTC olarak bulunmuştur (p= 0,003). Sonuç olarak bu araştırmada da FTC ve FVPTC olgularının, PTC'ye kıyasla daha düşük riskli ultrasonografik nodül özellikleri taşıdığı gözlenmiştir. Bu durumun ACR TI-RADS sisteminin malignite öngörüsünde yetersiz gelmesinin nedeni olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamız tek merkezli olarak tasarlanmıştır. Ultrasonografik skorlamanın gözlemciler arası değişkenliğe bağlı olarak farklılık gösterebileceği bildirilmiştir(63). Bu nedenle aynı merkezden aynı iki radyoloğun değerlendirmesinin çalışmamızın güçlü yanlarından birisi olduğu düşünülmüştür. Ancak bu durumun genellenebilirliği azalttığı da akılda tutulmalıdır. Ayrıca çalışmamızdaki olgular tek merkez patoloji laboratuvarında değerlendirilmiştir. Literatürde, İİAB sonrası farklı merkezlerdeki patologlar tarafından yapılan sitoloji raporlamalarında, yeterli hücresellliğe sahip ve belirgin şekilde benign olan örneklerde yüksek düzeyde uyum sağlandığı bildirilmiştir. Ancak belirsiz kategorilerdeki değerlendirme eşiklerinin değişkenlik gösterdiği de vurgulanmıştır(64). Bu nedenle ameliyat kararı verilen hastalarda dış merkezlerden gelen AUS raporları merkezimizde tekrar değerlendirilmiştir.

Dış merkezden gelen AUS tanılı 14 sitoloji örneğinin merkezimizde yeniden değerlendirilmesi sonucunda; 9'u (%64) yine AUS, 2'si (%14) foliküler neoplazi, 1'i (%7) benign sitoloji ve 2'si (%14) yetersiz sitoloji olarak revize edilmiştir. Padmanabhan ve ark.'ın çalışmasında da benzer şekilde AUS raporlu örnekler farklı patologlar tarafından tekrar incelenmiş ve olguların üçte biri benign, %14'ü Bethesda Kategori 4, %15'i Bethesda Kategori 5, %36'sı tekrar AUS olarak raporlanmıştır(64). Çalışmamızda yeniden değerlendirme sonrası görülen tanı

değişkenliği oranı daha düşük olmakla birlikte, özellikle belirsiz sitolojili gruplarda bir oranda yorum farklarının olması beklenen bir durumdur.

Çalışmamızın en önemli güçlü yönlerinden biri prospektif olarak tasarlanmış olmasıdır. AUS olgularında ACR TI-RADS sisteminin malignite öngörüsüne bakılan bilgimize göre, literatürde prospektif olarak tasarlanmış ilk çalışmadır. Ayrıca çalışmamızda “borderline” olarak değerlendirilen düşük dereceli tiroid neoplazileri, ayrı bir başlık altında detaylı biçimde ele alınmıştır. Literatürde bu grubun bazı çalışmalarda malign veya benign grup olarak sınıflandırıldığı; bazılarında analizden çıkarılarak değerlendirildiği görülmüştür(54). Çalışmanın bir diğer güçlü yönü ise, ultrasonografi ve patolojik incelemelerin aynı klinisyenler tarafından tek merkezli olarak yürütülmesidir. Bu yaklaşım, her ne kadar verilerin genellenebilirliğini sınırlayabilecek olsa da, gözlemciler arası değişkenliği azaltması bakımından çalışmaya metodolojik açıdan önemli katkı sağladığı düşünülmüştür.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı olgu sayısının yetersiz olmasıdır. Ancak, AUS hastalarının mevcut İİAB örnekleri arasında çok az bir yer kaplaması, AUS olgularında ilk planda cerrahi tedavinin tercih edilmemesi ve çalışmanın iki yıl olarak tasarlanması sebebiyle mevcut olgu sayısının kayda değer nicelikte olduğu düşünülmüştür. Diğer bir kısıtlılık, moleküler testlerin kullanılmamış olmasıdır. Moleküler testlerin belirsiz sitolojiye sahip olgularda klinisyene hastalıkla ilgili önemli bilgiler verdiği düşünülmektedir(1). Öte yandan, AUS olgularının yönetiminde yüksek riskli ultrasonografi bulguları varsa moleküler testlerin tanısal kesinliği arttırıp, gereksiz cerrahi gereksinimi azaltabileceği düşünülmüştür(1, 27). Ancak moleküler testler, fiyat ve kısıtlı mevcudiyeti nedeniyle hastanemizde her AUS olgusuna uygulanamamaktadır.

Sonuç olarak, AUS olgularına yaklaşımda klinik takip, tekrar İİAB alınması, moleküler testler veya diagnostik cerrahi seçenekleri mevcuttur. Tanısal kesinliği arttırmak amacıyla, AUS hastalarında ve atipi ayrımı yapılan alt gruplarda ACR TI-RADS sisteminin malignite öngörüsüne katkısı gösterilememiştir. Ancak periferik kalsifikasyon ve mikrokalsifikasyon varlığının AUS olgularında maligniteyi öngören ultrasonografik parametreler olduğu gösterilmiştir. Olgu sayısının daha fazla olduğu prospektif çalışmaların daha net sonuçlar verebileceği düşünülmüştür.



6. KAYNAKLAR

1. Rao KN, Randolph GW, Lopez F, Zafereo M, Coca-Pelaz A, Piazza C, et al. Assessment of the risk of malignancy in Bethesda III thyroid nodules: a comprehensive review. *Endocrine*. 2024;85(2):473-92.
2. Li M, Dal Maso L, Vaccarella S. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):468-70.
3. Glass RE, Levy JJ, Motanagh SA, Vaickus LJ, Liu X. Atypia of undetermined significance in thyroid cytology: Nuclear atypia and architectural atypia are associated with different molecular alterations and risks of malignancy. *Cancer Cytopathol*. 2021;129(12):966-72.
4. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2023;33(9):1039-44.
5. Gao LY, Wang Y, Jiang YX, Yang X, Liu RY, Xi XH, et al. Ultrasound is helpful to differentiate Bethesda class III thyroid nodules: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(16):e6564.
6. Orlando G, Graceffa G, Mazzola S, Vassallo F, Proclamà MP, Richiusa P, et al. The Role of "Critical" Ultrasound Reassessment in the Decision-Making of Bethesda III Thyroid Nodules. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(8).
7. Kim DH, Kim SW, Basurrah MA, Lee J, Hwang SH. Diagnostic Performance of Six Ultrasound Risk Stratification Systems for Thyroid Nodules: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2023;220(6):791-803.
8. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):27-63.

9. Noone AM, Cronin KA, Altekruze SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(4):632-41.
10. Chu YH, Sadow PM. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): Diagnostic updates and molecular advances. *Semin Diagn Pathol.* 2020;37(5):213-8.
11. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol.* 2016;2(8):1023-9.
12. Shrestha RT, Ruanpeng D, Hennessey JV. Cytomorphology of Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features and the Impact of New Nomenclature on Molecular Testing. *Med Sci (Basel).* 2019;7(2).
13. Hofman V, Lassalle S, Bonnetaud C, Butori C, Loubatier C, Ilie M, et al. Thyroid tumours of uncertain malignant potential: frequency and diagnostic reproducibility. *Virchows Arch.* 2009;455(1):21-33.
14. Nechifor-Boila A, Borda A, Sassolas G, Hafdi-Nejjari Z, Cătană R, Borson-Chazot F, et al. Thyroid tumors of uncertain malignant potential: morphologic and immunohistochemical analysis of 29 cases. *Pathol Res Pract.* 2015;211(4):320-5.
15. Arrangoiz R, De Llano JG, Mijares MF, Fernandez-Christlieb G, Vasudevan V, Sastry A, et al. Current understanding of papillary thyroid carcinoma. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery.* 2021;10(3):184-221.
16. 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.

17. Ríos A, Rodríguez JM, Parrilla P. Treatment of thyroid follicular carcinoma. *Cirugía Española (English Edition)*. 2015;93(10):611-8.
18. Yamazaki H, Sugino K, Katoh R, Matsuzu K, Kitagawa W, Nagahama M, et al. Management of follicular thyroid carcinoma. *European Thyroid Journal*. 2024;13(5).
19. Alhejaily AG, Alhuzim O, Alwelaie Y. Anaplastic thyroid cancer: Pathogenesis, prognostic factors and genetic landscape (Review). *Mol Clin Oncol*. 2023;19(6):99.
20. Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. Thyroid cancer: a review. *Jama*. 2024;331(5):425-35.
21. Kim BH, Kim IJ. Recent Updates on the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016;31(3):392-9.
22. AlSaedi AH, Almalki DS, Elkady RM. Approach to Thyroid Nodules: Diagnosis and Treatment. *Cureus*. 2024;16(1):e52232.
23. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587-95.
24. Shin JH, Baek JH, Chung J, Ha EJ, Kim JH, Lee YH, et al. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol*. 2016;17(3):370-95.
25. 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.
26. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011;260(3):892-9.
27. Staibano P, Forner D, Noel CW, Zhang H, Gupta M, Monteiro E, et al. Ultrasonography and Fine-Needle Aspiration in Indeterminate Thyroid Nodules: A

Systematic Review of Diagnostic Test Accuracy. *Laryngoscope*. 2022;132(1):242-51.

28. Alsibani A, Alessa M, Alwadi F, Alotaibi S, Alfaleh H, Moshibah AM, et al. Evaluation of ACR TI-RADS for Predicting Malignancy in Thyroid Nodules: Insights from Fine-Needle Aspiration Cytology and Histopathology Results. *Journal of the Oman Medical Association*. 2024;1(1):61-8.

29. Gao L, Xi X, Jiang Y, Yang X, Wang Y, Zhu S, et al. Comparison among TIRADS (ACR TI-RADS and KWAK-TI-RADS) and 2015 ATA Guidelines in the diagnostic efficiency of thyroid nodules. *Endocrine*. 2019;64:90-6.

30. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, et al. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol*. 2015;12(12 Pt A):1272-9.

31. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009;19(11):1159-65.

32. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-6.

33. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THYROID NODULES--2016 UPDATE. *Endocr Pract*. 2016;22(5):622-39.

34. Knox MA. Thyroid nodules. *Am Fam Physician*. 2013;88(3):193-6.

35. Bang H, Cho C, Kim MY, Hyeon J, Lee SE. Subclassifying "Atypia of Undetermined Significance (AUS)" Category in the 2023 Bethesda System for Thyroid Cytopathology: Analyzing K-TIRADS, BRAF V600E Mutation, and Risk of Malignancy. *Endocr Pathol*. 2025;36(1):12.

36. Kılınç Uğurlu A, Bitkay A, Gürbüz F, Karakuş E, Bayram İlkan G, Damar Ç, et al. Evaluating Postoperative Outcomes and Investigating the Usefulness of

EU-TIRADS Scoring in Managing Pediatric Thyroid Nodules Bethesda 3 and 4. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2024;16(2):160-7.

37. Yoon JH, Kwon HJ, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. Subcategorization of atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS): a study applying Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(2):275-82.

38. Babajani A, Rahmani S, Raoufi M, Eidgahi ES, Dastjerdi AV, Behfarnia P, et al. Clinico-cytopathological subcategorization in thyroid nodules of atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance using the TIRADS and Bethesda classifications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1135196.

39. Sahli ZT, Karipineni F, Hang JF, Canner JK, Mathur A, Prescott JD, et al. The association between the ultrasonography TIRADS classification system and surgical pathology among indeterminate thyroid nodules. *Surgery*. 2019;165(1):69-74.

40. Yoo WS, Ahn HY, Ahn HS, Chung YJ, Kim HS, Cho BY, et al. Malignancy rate of Bethesda category III thyroid nodules according to ultrasound risk stratification system and cytological subtype. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(2):e18780.

41. Cavallo A, Johnson DN, White MG, Siddiqui S, Antic T, Mathew M, et al. Thyroid Nodule Size at Ultrasound as a Predictor of Malignancy and Final Pathologic Size. *Thyroid*. 2017;27(5):641-50.

42. Magister MJ, Chaikhoutdinov I, Schaefer E, Williams N, Saunders B, Goldenberg D. Association of Thyroid Nodule Size and Bethesda Class With Rate of Malignant Disease. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(12):1089-95.

43. Jinih M, Faisal F, Abdalla K, Majeed M, Achakzai AA, Heffron C, et al. Association between thyroid nodule size and malignancy rate. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020;102(1):43-8.

44. Yoo WS, Choi HS, Cho SW, Moon JH, Kim KW, Park HJ, et al. The role of ultrasound findings in the management of thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(5):735-42.
45. Kaliszewski K, Diakowska D, Wojtczak B, Forkasiewicz Z. Evaluation of selected ultrasound features of thyroid nodules with atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance for the Bethesda reporting system for thyroid cytology. *Cancer Manag Res*. 2018;10:2223-9.
46. Lee KH, Shin JH, Oh YL, Hahn SY. Atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspiration cytology: prediction of malignancy by US and comparison of methods for further management. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(7):2326-31.
47. VanderLaan PA, Marqusee E, Krane JF. Usefulness of diagnostic qualifiers for thyroid fine-needle aspirations with atypia of undetermined significance. *Am J Clin Pathol*. 2011;136(4):572-7.
48. 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.
49. Kim SJ, Roh J, Baek JH, Hong SJ, Shong YK, Kim WB, et al. Risk of malignancy according to sub-classification of the atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS) category in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Cytopathology*. 2017;28(1):65-73.
50. Ooi LY, Nga ME. Atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance: Asian vs. non-Asian practice, and the Singapore experience. *Gland Surg*. 2020;9(5):1764-87.
51. Gan TR, Nga ME, Lum JH, Wong WM, Tan WB, Parameswaran R, et al. Thyroid cytology-nuclear versus architectural atypia within the "Atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance" Bethesda category have significantly different rates of malignancy. *Cancer Cytopathol*. 2017;125(4):245-56.

52. Cherella CE, Hollowell ML, Smith JR, Zendejas B, Modi BP, Cibas ES, et al. Subtype of atypia on cytology and risk of malignancy in pediatric thyroid nodules. *Cancer Cytopathol.* 2022;130(5):330-5.
53. Guzmán-Arocho YD, VanderLaan PA, Nishino M. Binary subclassification scheme (AUS-Nuclear versus AUS-Other) adequately risk-stratifies thyroid fine needle aspiration specimens classified as Atypia of Undetermined Significance. *J Am Soc Cytopathol.* 2024;13(1):23-32.
54. Słowińska-Klencka D, Popowicz B, Duda-Szymańska J, Klencki M. Thyroid Nodules with Nuclear Atypia of Undetermined Significance (AUS-Nuclear) Hold a Two-Times-Higher Risk of Malignancy than AUS-Other Nodules Regardless of EU-TIRADS Class of the Nodule or Borderline Tumor Interpretation. *Cancers.* 2025;17(8):1365.
55. Bagis M, Can N, Sut N, Tastekin E, Erdogan EG, Bulbul BY, et al. A Comprehensive Approach to the Thyroid Bethesda Category III (AUS) in the Transition Zone Between 2nd Edition and 3rd Edition of The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Subcategorization, Nuclear Scoring, and More. *Endocr Pathol.* 2024;35(1):51-76.
56. Lau RP, Paulsen JD, Brandler TC, Liu CZ, Sirmsir A, Zhou F. Impact of the Reclassification of "Noninvasive Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma" to "Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-Like Nuclear Features" on the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A Large Academic Institution's Experience. *Am J Clin Pathol.* 2017;149(1):50-4.
57. Ho AS, Sarti EE, Jain KS, Wang H, Nixon IJ, Shaha AR, et al. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda category III (AUS/FLUS). *Thyroid.* 2014;24(5):832-9.
58. Yang W, Fananapazir G, LaRoy J, Wilson M, Campbell MJ. Can the American Thyroid Association, K-Tirads, and Acr-Tirads Ultrasound Classification Systems Be Used to Predict Malignancy in Bethesda Category IV Nodules? *Endocr Pract.* 2020;26(9):945-52.

59. Chandra S, Chandra H, Bisht SS. Malignancy rate in thyroid nodules categorized as atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance - An institutional experience. *J Cytol.* 2017;34(3):144-8.
60. Jeh SK, Jung SL, Kim BS, Lee YS. Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor. *Korean J Radiol.* 2007;8(3):192-7.
61. Chaigneau E, Russ G, Royer B, Bigorgne C, Bienvenu-Perrard M, Rouxel A, et al. TIRADS score is of limited clinical value for risk stratification of indeterminate cytological results. *European Journal of Endocrinology.* 2018;179(1):13-20.
62. Ahmadi S, Herbst R, Oyekunle T, Jiang X, Strickland K, Roman S, et al. USING THE ATA AND ACR TI-RADS SONOGRAPHIC CLASSIFICATIONS AS ADJUNCTIVE PREDICTORS OF MALIGNANCY FOR INDETERMINATE THYROID NODULES. *Endocr Pract.* 2019;25(9):908-17.
63. Grani G, Lamartina L, Cantisani V, Maranghi M, Lucia P, Durante C. Interobserver agreement of various thyroid imaging reporting and data systems. *Endocr Connect.* 2018;7(1):1-7.
64. Padmanabhan V, Marshall CB, Akdas Barkan G, Ghofrani M, Laser A, Tolgay Ocal I, et al. Reproducibility of atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance category using the Bethesda system for reporting thyroid cytology when reviewing slides from different institutions: A study of interobserver variability among cytopathologists. *Diagn Cytopathol.* 2017;45(5):399-405.

