

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TİROİD NODÜLLERİNDE
TIRADS SKORLAMASININ ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih GÜLPİNAR

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gülgün KAVUKÇU**

**İZMİR
2018**

ÖZET

TİROİD NODÜLLERİNDE TIRADS SKORLAMASININ ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

AMAÇ: Çalışmamızın amacı TIRADS skarlama sisteminin tiroidin nodüler büyümelerinde malign ya da benign etiyoİojinin ortaya konulmasındaki etkinliğinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Araştırmaya 155 olgudaki 172 tiroid nodülü dahil edildi. Olguların 131'i kadın 41'i erkekti. Tüm olgularda nodüller dijital radyoloji arşivindeki görüntüler tiroid ultrasonografisi konusunda 10 yıldan fazla deneyimi olan bir radyolog ya da 4 yıl deneyimli diğer radyolog tarafından retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm olgularda nodüllerin lokalizasyonu, solid ya da parsiyel kistik oluşu, boyutu, ekojenitesi, kenar özelliğı, mikrokalsifikasyon varlığı, yüksekliğın genişlikten büyük olup olmaması değerlendirildi. Bu değerlendirmelerin sonucunda nodüllerin ekojenite, kenar özelliğı, mikrokalsifikasyon varlığı, yüksekliğın genişlikten büyük olması özellikleri ile yapılan bir skarlama sistemi olan TIRADS skorları hesaplandı. Bu skarlamaya göre; normal tiroid bezi TIRADS 1; kistik nodüller, geniş santral kistik komponent içeren nodüller, spongioform morfolojideki nodüller, Hashimoto tiroiditi zeminindeki hiperekoik nodüller TIRADS 2 (benign); solid komponent varlığı dışında kuşkuİu özellik barındırmayan izo ve hiperekoik nodüller TIRADS 3 (olası benign); solid ve hipoekoik özellikte olan nodüller TIRADS 4a (düşük riskli), solid komponenti olup, hipoekojenite dışındaki malignite kriterlerinden birini içeren nodüller 4b(orta derecede riskli), hipoekojenite dışındaki herhangi iki veya üç kuşkuİu kriter içeren nodüller TIRADS 4c(yüksek riskli), dört kuşkuİu özellik içeren nodüller TIRADS 5(yüksek olasılıkla malign) olarak sınıflandırıldı. Tüm olguların sitolojik ve histopatolojik tanısı elde edildi. Tüm nodüllerin TIRADS skorları sitolojik ve histopatolojik tanı ile karşılaştırıldı.

BULGULAR: 155 olguda bulunan 172 tiroid nodülü değerlendirildi. Bu nodüllerden 142'si benign, 30'u maligndi. Bu malign nodüllerden 26'sı papiller karsinom (23'ü klasik tip, 2'si foliküler varyant, 1'i onkositik varyant) iken 3 nodül medüller tiroid karsinomu, 1 nodül ise folliküler karsinom tanısı aldı. Tek değişkenli analizler sonucunda; belirgin hipoekojenite, kenar düzensizliğı, mikrokalsifikasyon ve yüksekliğın genişlikten büyük olması gibi kuşkuİu sonografik özellikler ile

nodülün malignitesi arasında anlamlı ilişki saptandı. Yapılan çok değişkenli analizde kuşkulu sonografik özellik sayısı arttıkça nodülün malignite riskinin arttığı görüldü. Bu değerlere göre malignite riskini en fazla arttıran özellik mikrokalsifikasyon varlığı oldu. Nodüllerin hangi TIRADS skorundan itibaren doku tanısı gerekliliği, üç ayrı cut-off değeri belirlenerek incelendi. Birinci grupta 1.5 cm den büyük TIRADS 3 nodüller ve daha yüksek TIRADS skorlu tüm nodüller yer aldı. Malignite açısından duyarlılık, ve negatif öngörü değeri yüzdeleri sırasıyla %100 ve %100 olarak hesaplandı. İkinci gruba TIRADS 4a ve daha yüksek skorlu tüm nodüller dahil edildi. Malignite açısından duyarlılık ve negatif öngörü değeri değeri yüzdeleri sırasıyla %90 ve %96,6 olarak hesaplandı. 3.gruba TIRADS 4b ve daha yüksek skorlu tüm nodüller dahil edildi. Malignite açısından duyarlılık ve negatif öngörü değeri yüzdeleri sırasıyla %76,7 ve %93,9 olarak hesaplandı.

SONUÇ: Kuşkulu sonografik bulguların sayısına dayanan TIRADS skortlama sistemi tiroid nodüllerine yaklaşımda, nodüllerin malignite riskinin öngörüsünde ve İİAB kararının verilmesinde etkili bir skortlama sistemidir.

Anahtar kelimeler: Ultrasonografi; TIRADS; tiroid.

ABSTRACT

THE EFFICIENCY OF TIRADS SCORING IN THYROID NODULES

PURPOSE: The aim of this study is to evaluate the efficiency of TIRADS scoring system in the detection of malign or benign etiologic nodular growths of thyroid.

MATERIALS AND METHODS: 155 patients with 172 thyroid nodules were included in this study. 131 of them were female and 41 of them were male. In all cases, nodules were evaluated retrospectively by a radiologist with more than 10 years experience in thyroid ultrasonography or another radiologist with 4 years experience. In all cases, localization of the nodules, solid or partial cystic formation, size, echogenicity, border characteristics, presence of microcalcification, height and width of nodule were evaluated. As a result of these evaluations, TIRADS is a scoring system that consists echogenicity, border characteristics, microcalcification, taller than wide shape of the nodules. According to this score; normal thyroid gland TIRADS 1; cystic nodules, nodules with large central cystic component, nodules in spongiform morphology, hyperechoic nodules in Hashimoto's thyroiditis TIRADS 2 (benign); iso and hyperechoic nodules without suspected features other than solid component presence TIRADS 3 (probably benign); solid and hypoechoic nodules TIRADS 4a (low suspicion) is a solid component of nodules containing one of the non-hypoechoic malignancy criteria 4b (intermediate suspicion), nodules containing any two or three suspicious criteria other than hypoechoic TIRADS 4c (high suspicion), four suspected nodules with features were classified as TIRADS 5 (highly likely malignant). Cytologic and histopathological diagnosis of all cases were obtained. TIRADS scores of all nodules were compared with cytologic and histopathological diagnosis.

RESULTS: 172 thyroid nodules in 155 cases were evaluated. 142 of these nodules were benign, 30 were malignant. 26 of these malign nodules were diagnosed as papillary carcinoma (23 as classical type, 2 as follicular variant, 1 as oncocytic variant), 3 nodules diagnosed as medullary thyroid carcinoma and 1 nodule diagnosed as follicular carcinoma. As a result of univariate analyzes; suspicious sonographic features such as significant hypoechogenicity, border irregularity, microcalcification and taller than wide shape were found to be significantly

associated with nodule malignancy. As the number of suspicious sonographic features increased in multivariate analysis, the risk of malignancy of the nodule was increased. Microcalcification was the most important factor that increases malignancy risk. In the first group, there were 1.5 cm large TIRADS 3 nodules and all nodules with higher TIRADS score. Sensitivity and negative predictive values were calculated as 100% and 100%, respectively. The second group included all nodules with TIRADS 4a and higher scores. Sensitivity and negative predictive value scores for malignancy were calculated as 90% and 96.6%, respectively. The 3rd group included all nodules with TIRADS 4b and higher scores. Sensitivity and negative predictive value fractions for malignancy were calculated as 76.7% and 93.9%, respectively.

CONCLUSION: The TIRADS scoring system, based on the number of suspicious sonographic findings, is an effective scoring system in approach to thyroid nodules, predicting the risk of malignancy of the nodules and decision of FNAB.

Keywords: Ultrasonography; TIRADS; thyroid.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	III
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tiroid Bezi.....	3
2.1.1 Anatomi ve Histoloji.....	3
2.1.2 Tiroid Bezinin Nodüler Patolojileri	3
2.1.3. Tiroid Bezi Hastalıklarında Tanı Yöntemleri.....	7
2.2 Tiroid Bezi Ultrasonografisi	11
2.2.1 Normal Tiroid Bezi Ultrasonografi Bulguları.....	11
2.2.2 Nodüler Tiroid Hastalıklarında Genel Ultrasonografik Yaklaşım ...	11
2.2.3 Benign Tiroid Nodüllerinde Ultrasonografi Bulguları.....	14
2.2.4 Tiroid Bezi Kanserlerinde Ultrasonografi Bulguları	15
2.3 US-Elastografi.....	16
2.4 Doppler Ultrasonografi:	17
2.5 Tiroid Nodülleri Risk Derecelendirme Sistemleri,Tanım ve Tarihsel Süreç	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
4. BULGULAR.....	26
5. OLGU ÖRNEKLERİ	31
6. TARTIŞMA	37
7. SONUÇ.....	45
8. KAYNAKLAR	50

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Çeşitli Profesyonel Toplulukların İİAB için Önerdiği Endikasyon Kriterleri.....	8
Tablo 2.	Tiroid Nodüllerinin Çalışmaya Alınma ve Alınmama Kriterleri.....	21
Tablo 3.	Tek ve Çok Değişkenli Analizler Sonucunda Elde Edilen Bulgular.....	28
Tablo 4.	Çalışmamızda Yer Alan Nodüllerin TIRADS Gruplarına Göre Dağılımı.....	29
Tablo 5.	Kuşkulu Sonografik Bulguların Literatürde Yer Alan Çalışmalardaki İstatistik Verileri	39
Tablo 6.	Kuşkulu Sonografik Bulguların Literatürde Yer Alan Çalışmalardaki İstatistik Verileri	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Çalışmamızdaki Tiroid Nodüllerindeki Sonografik Bulgulara Göre TIRADS Sınıflandırması	24
Şekil 2.	Olgu 1	31
Şekil 3.	Olgu 2	31
Şekil 4.	Olgu 3	32
Şekil 5 ve 6.	Olgu 4	32
Şekil 7 ve 8.	Olgu 5	33
Şekil 9.	Olgu 6	33
Şekil 10.	Olgu 7	34
Şekil 11.	Olgu 8	34
Şekil 12 ve 13.	Olgu 9	35
Şekil 14 ve 15.	Olgu 10	35
Şekil 16 ve 17.	Olgu 11	36

KISALTMALAR DİZİNİ

US	: Ultrasonografi
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
BI-RADS	: Breast imaging reporting and data system
TIRADS	: Thyroid imaging reporting and data system
TSH	: Tiroid stimulan hormon
MEN	: Multipl endokrin neoplazi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
RDUS	: Renkli Doppler ultrasonografi
K-TIRADS	: Korean Thyroid imaging reporting and data system
EU:TIRADS	: European Thyroid imaging reporting and data system
OR	: Odds ratio
NÖD	: Negatif öngörü değeri
PÖD	: Pozitif öngörü değeri
ACT	: Academy of Clinical Thyroidologists
ATA	: American Thyroid Association
AACE	: American Association of Clinical Endocrinologists
SRU	: Society of Radiologists in Ultrasound
PACS	: Picture Archiving Communication System

1. GİRİŞ

Tiroid nodülleri sık rastlanan ve klinik olarak tanı güçlüğü olan lezyonlardır. Palpasyonla muayenede normal olan glandların çoğunda ultrasonografi (US) ile küçük nodüllerin saptanması nodüler guatrın yaygınlık ve önemini gösterir (1). Derin yerleşimli veya küçük boyutlu olması nedeniyle palpe edilemeyen nodüllerin saptanmasında US'nin duyarlılığı çok yüksektir. US'nin kullanımının yaygınlaşması ile asemptomatik hastalarda saptanan tiroid nodül sayısı artmaktadır (2,3,4). Erişkinlerin %4-8'inde palpasyonla, %10-50'sinde US'de, %40-60'ında ise otopsi çalışmalarında tiroid bezinde nodül saptanmaktadır (5,6,7,8,9,10,11,12). Nodüler tiroid hastalıkları yaygın görülmesine rağmen, tüm tiroid nodüllerinde kanser sıklığı %7-15 arasındadır (1,13,14).

Tiroid glandında nodül tespit edildiğinde esas problem, nodülün benign malign ayrımını yapmak ve gereksiz cerrahi girişimleri önlemektir. Günümüzde tiroid nodüllerinin tanısında kullanılan en değerli yöntem İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) dir (15). US incelemesinde maligniteyi işaret eden bulgulara sahip olan nodüllere, maligniteyi dışlamak amacıyla rutin olarak İİAB uygulanmaktadır (16,17). Ancak, yukarıda da belirtildiği gibi, tiroid nodülünün malignite olasılığı çok düşüktür ve çoğu benign tiroid nodülüne bu invaziv işlem belki de gereksiz yere uygulanmaktadır (15,18). Ayrıca, İİAB'lerin önemli bir kısmı yetersiz ya da belirsiz sonuç vermektedir ve bu nodüllerin çoğu ya aspirasyon tekrarına ya da cerrahiye gitmek durumunda kalmaktadır (17,19). Bu durum, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ayırıcı tanıya ve ince iğne aspirasyon biyopsisine gidecek nodül sayısının sınırlanmasına katkıda bulunacak yeni bir yöntem arayışını doğurmuştur (15,18,20).

Ultrasonografi ile tiroid nodülünün sayısı, boyutu, yerleşim yeri, şekil ve kenar özellikleri, iç yapısı, ekojenitesi ve kalsifikasyonun varlığı değerlendirilir (8,9,10,11,12).

Son yıllarda tiroid nodüllerindeki bu değerlendirmenin ve raporlamanın standardize edilmesi amacıyla meme lezyonlarının değerlendirmesinde ve raporlanmasında kullanılan BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) sistemi baz alınarak TIRADS (Thyroid imaging reporting and data system) skorum sistemi geliştirilmiştir. TIRADS değerlendirmesi nodüllerde solid komponent, hipoekojenite ve belirgin hipoekojenite, mikrolobüle ve/veya düzensiz kenar özelliği,

mikrokalsifikasyon, yüksekliğin genişliğe oranı gibi kriterler kullanılarak yapılmakta ve nodüle BIRADS'ta olduğu gibi 1 ile 5 arasında bir skor verilmektedir (21,22,23).

Çalışmamızın amacı TIRADS skarlama sisteminin tiroidin nodüler büyümelerinde malign ya da benign etiyolojinin ortaya konulmasındaki etkinliğinin araştırılmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tiroid Bezi

2.1.1 Anatomi ve Histoloji

Tiroid bezi boyunun anteroinferior bölümünde (infrahyoid kompartman) kas, trakea, özefagus, karotis arterler ve juguler venlerin çevrelediği bir boşlukta yerleşimlidir. Trakeanın her iki tarafında uzanan iki lob ve bu lobları orta hatta birleştiren istmustan meydana gelir (24). %10-30 olguda piramidal lob gözlenir (25). Nadiren ektopik gelişim gösterebilir. Yenidoğan bebeklerde tiroid bezi 1,5 gr ağırlığında olup, erişkinde 20-30 gr'a ulaşır. Yetişkinlerde ortalama uzunluk 40-50 mm, ön-arka çapı ise 15-20 mm arasında değişir. İstmusun kalınlığı ortalama 4-6 mm arasındadır (24).

Tiroid bezinin mikroskopik görüntüsü, zengin bir bağ dokusu ile bu doku içine yerleşmiş folliküllerden oluşmaktadır. Folliküler yapı çoğunlukla kübik epitelyum hücrelerinden oluşur. Ancak bu hücrelerin tipi bezin metabolik aktivitesiyle bağımlı olarak değişime uğrar. Metabolik aktivite arttıkça hücreler uzar ve prizmatik görünüm kazanır. Folliküllerin içi temelde tiroglobulin moleküllerinin oluşturduğu aköz protein yapıda kolloid ile doludur. Folliküller arasında, bağ dokusu içinde izlenen bir başka önemli işlevsel yapı nöroektodermal kökenli C hücreleridir. Bu hücrelerin ana işlevi kalsiyum metabolizmasında etkili olan kalsitonin hormonunu salgılamaktır (26).

2.1.2 Tiroid Bezinin Nodüler Patolojileri

Guatrın patogeneğinde, yükselen tiroid stimulan hormon (TSH) düzeylerine bağlı olarak tiroid folliküler hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi gelişmesi yatar. Başlangıçta bez diffüz ve simetrik olarak genişler. Follikül hücreleri alçak kübikten, kolumnar ve sayıca artmış hale geçer. Hiperplaziye yol açan uyarı ortadan kalkarsa ya da hastaya iyot verilirse follikül epitel hücreleri küçülerek yassılaşır ve kübik hale geri döner.

Zamanla tekrarlayan uyarılma ve gerileme dönemleri sonucunda tiroid bezi büyümesi düzensizleşir, bu tabloya nodüler ya da multinodüler guatr denir. Nodül oluşumunun ana mekanizması net değildir. Tiroid epitel hücrelerinin farklı büyüme becerisi ile uzun süreli ve yinelenen TSH uyarısının nodül oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir (27).

Histolojik olarak başlangıç aşaması tiroid asinüslerindeki hücrel hiperplazi olup, bunu mikro ve makronodül oluşumu takip eder. Patolojik olarak sıklıkla hiperplastik, adenomatöz veya kolloid nodül olarak isimlendirilirler. Hiperplastik nodüllerin fonksiyonu azalmış, normal ya da artmış (toksik nodüller) olabilir (24). Likofaktif dejenerasyon sonucu nodülün içinde kan, seröz sıvı ve kolloid madde birikimi meydana gelebilir, kaba ve perinodüler kalsifikasyon oluşabilir. Kistik nodüller genellikle hiperplastik nodüllerin bu kistik dejenerasyonu sonucu oluşurlar, tiroid bezinin gerçek epitel ile döşeli kistleri nadirdir.

Benign nodüllerin büyük kısmı kolloid (hiperplastik, adenomatöz) nodüllerdir. Tüm tiroid nodüllerinin %5-10'unu adenomlar (folliküler adenom), %5-15'ini ise tiroid kanserleri oluşturur (10,28,29,30).

Adenom

Nodüler tiroid hastalığının sadece %5-10'luk bir bölümünü adenomlar oluşturur ve kadınlarda erkeklerden yedi kat fazla görülürler. Büyük çoğunluğu fonksiyon göstermezken, çok azında hiperfonksiyon, otonomi ve tirotoksikoz gelişebilir. Adenomların birçoğu soliter olmasına karşın multinodüler hastalık ile birlikte de bulunabilirler.

Tiroid adenomlarının büyük bir bölümü tipik yapı gösteren folliküler adenomlardır. Fibröz bir kapsülle çevrilidirler ve çevre parankimden iyi sınırla ayrılırlar (27). Kapsüle, kan damarlarına ve lenfatik sisteme invazyonları yoktur. Çok yavaş büyürler ve genellikle semptom vermezler. Folliküler karsinomla benzer sitolojik özelliklere sahiptir ve sitolojik inceleme ile adenom-karsinom ayrımı yapılamaz (24). Karsinom tanısı için, kapsüler ya da vasküler invazyonun histopatolojik inceleme ile gösterilmesi gerekir (24,27).

Tiroid Kanserleri

Primer tiroid kanserlerinin çoğunluğu epitel orijinli olup folliküler veya parafolliküler hücrelerden köken alır (24). Mezenkimal kaynaklı malign tiroid tümörleri oldukça nadir görülür ve bunlar tiroid bezinin metastatik tümörleridir. Tiroidin primer kanserleri hücrel orijinlerine ve farklılaşmalarına göre sınıflandırılırlar. Tiroid kanserlerinin %90'ı diferansiyedir.

Bunların da %70'ini papiller karsinom, %30'unu ise folliküler karsinom oluşturur. Diferansiye tiroid kanserleri daha çok genç ve orta yaşlılarda görülür, 50 yaşından sonra sıklıkları azalmaktadır.

Papiller karsinom

Tiroid malignitelerinin en sık (%75-85) görülen tipidir (27). Genellikle tek ve palpabl bir tiroid nodülü şeklinde dikkati çeker ya da tesadüfen saptanır. En sık 30-40 yaş grubunda görülmekle birlikte, 20 yaş altı ve 70 yaş üstünde de görülebilir. Kadınlarda daha sıktır. Önceden özellikle baş ve boyun bölgesine iyonizan radyasyona maruz kalma ile güçlü bir ilişkisi vardır. Soliter ya da multifokal, multisentrik ve infiltratif olabilir. Daha çok çevresel yapılara ve lenfatik dokulara yayılım gösterir. Olguların yaklaşık yarıya yakınında lenf bezi metastazı vardır. Vasküler invazyon nadirdir (27). Komşu kaslara invazyon nadir görülmesine karşın, kitlenin malign karakterde olduğunu gösteren bir bulgudur. Uzak metastazları oldukça nadirdir (%2-3) ve genellikle mediasten ve akciğerde ortaya çıkar (24).

Papiller kanser hücrelerinde sitoplazma içinde izlenen kalsifikasyonlar (psammoma cisimcikleri) hastaların yaklaşık % 35'inde görülür. Papiller karsinom olgularının %10'unu oluşturan folliküler varyant kaba patolojik görünümü ve sonografik özellikleri ile folliküler neoplazi ile benzerlik gösterir. Ayrıntılı mikroskopik çalışmalarda ise nukleus özelliklerinin papiller karsinom ile uyumlu olduğu gösterilerek "papiller karsinom folliküler varyant" olarak sınıflandırılır. Klinik seyir ve tedavi ise klasik tipteki papiller tiroid karsinomu ile aynıdır (24).

Papiller mikrokarsinom, kapsüle olmayan, 1 cm'den küçük boyutlarda sklerotik karakterde bir papiller karsinom tipidir. Hastaların %80'i, büyümüş lenf nodu ve normal tiroid palpasyon bulguları ile gelir.

Papiller tiroid karsinomunun son yıllarda onkositik karakterde hücreler ile döşeli papiller yapılardan ibaret olan nadir bir alt tipi tanımlanmıştır. Tüm papiller tiroid karsinomlarının yaklaşık %1-11'ini oluşturmaktadır (31). Makroskopik değerlendirmede bu tümörler folliküler Hurtle hücreli tümörlere benzemektedir. Folliküler ya da papiller yapı gösterebilirler (32). Tiroid aspirasyon sitolojisinde papiller tiroid karsinomunun karakteristik nükleer özelliklerine sahip onkositler görülmektedir. Sitolojik incelemede bu alt tip, tiroidin diğer onkositik lezyonları ile karışabilir.

Medüller karsinom

Tiroidin C hücrelerinden kaynaklanan bu nöroendokrin tümör, tüm tiroid kanserlerinin %5'lik bir kısmını oluşturur (24,27). Orta yaşlılarda ve kadınlarda daha sık görülür. Tiroid bezinde özellikle üst kutupta nodüler tarzda bir kitle olarak dikkati çeker. Yavaş gelişip lokal lenf bezlerini tutar ve kan yoluyla kemik ve karaciğere yayılır. Olguların %80'i sporadiktir, diğerleri ise ya ailesel tümörlerle beraber ya da multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromları ile ilişkilidir (27). MEN sendromuyla ilişkili olanlar genç yaşlarda görülebilir. Tanı için İİAB ve kalsitonin yüksekliği önemli bilgiler sağlar. Medüller tiroid kanser saptanması durumunda MEN'in eşlik edip etmediğinin araştırılması, eşlik edebilecek diğer tümörlerin atlanmaması açısından çok önemlidir (26,33). Kalsitonin, hem tanıda hem de tedavi sonrası takipte oldukça önemli rol oynar (27).

Anaplastik karsinom

Anaplastik karsinom tipik olarak ileri yaş grubunun bir hastalığıdır. Tüm tiroid kanserlerinin %2'den azını oluşturmaya karşın en kötü prognoza sahiptir (24). Beş yıllık mortalite oranı %95'ten fazladır. Hızlı boyut artışı, tiroid bezi dışına uzanım ve çevresel invazyon göstermesi tümörün tipik bulgularıdır. İnvazyonla, lenfatik yolla ve kan yoluyla çok kısa sürede yakın ve uzak metastaz yapar. Total rezeksiyon mümkün değildir, çok az hastada agresif çoklu tedaviler yaşam süresini uzatabilir (26,34,35). Tiroid bezinde çok hızlı gelişen kitlesel bir büyüme mevcuttur. Muayenede sert, çevreye yapışık bir kitle palpe edilir. Çevrede büyümüş lenf bezleri bulunabilir. US'de sınırları belirgin olmayan kitle şeklinde görülür. Sintigrafide iyodun tutulmadığı saptanır (26,33).

Primer tiroid lenfoması

Tüm tiroid malignitelerinin yaklaşık %4'ünü oluşturur. Büyük çoğunluğu non-Hodgkin tipindedir ve genellikle ileri yaştaki kadınlarda görülür. Hastaların %70-80'inde kronik lenfositik tiroidit zemininde ortaya çıkar (24, 36). Beş yıllık sağkalım oranı erken evredeki olgularda yaklaşık %90 iken, ilerlemiş hastalıkta %5'ten azdır (24,37).

Metastatik tiroid kanserleri

Tiroid bezinde metastaz nadir görülür. Neoplastik hastalıkların son döneminde genellikle hematojen, daha az oranda da lenfatik yayılım ile ortaya çıkar. Bunlar

genellikle melanom (%39), meme (%21) ve renal hücreli karsinom (%10) metastazlarıdır. Soliter, iyi sınırlı nodüller veya bezin diffüz tutulumu şeklinde metastatik lezyonlar izlenebilir (23,38,39).

2.1.3 Tiroid Bezi Hastalıklarında Tanı Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri

Tiroidin Radyografi ile Değerlendirilmesi

Günümüzde sık kullanılmamakla birlikte makrokalsifikasyonlar, toraks içine büyümler, trakea basısı, akciğer metastazları direkt grafide izlenebilir (33).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Tiroid nodülünün tanısında rutin olarak kullanımları yoktur. İntratorasik uzanan retrosternal lezyonlarda, büyük boyutlu, çevre dokulara invaze anaplastik karsinomlarda, egzoftalmus olgularında, tiroid kanserlerinin uzak organ metastazları ve evrelemelerinde bilgisayarlı tomografi kullanılır. Graves' oftalmopatisinde manyetik rezonans görüntüleme yönteminden yararlanılabilir (33,40,41).

Tiroid Sintigrafisi

Tiroidin sintigrafik incelemesi için pek çok radyofarmasötik ajan önerilmiştir. Tiroid bezinin rutin sintigrafik incelemeleri için Technetium-99 m pertechnetate kullanılmaktadır. I-131, yarı ömrünün uzunluğu ve yüksek düzeylerde radyasyona neden olması nedeniyle artık belirli endikasyonlar dışında kullanılmamaktadır. Technetium pertechnetate molibdenumun yıkım ürünüdür. Yarıömrü 6 saattir. En düşük düzeyde radyasyon verdiği için birçok merkezde tercih edilen izotoptur. Tiroid kanserlerinin iyot tutan uzak organ metastazlarının meydana çıkarılması için yapılan tüm vücut sintigrafisinde ise I-131 kullanılmaktadır.

Sintigrafi ile yapılan tiroid bezi boyutları saptanması, ultrasonografik olarak saptanan boyutlar kadar gerçeğe uygun değildir (33).

Tiroid Bezi Ultrasonografisi

Tiroid bezinin yüzeyel yerleşimi nedeniyle yüksek rezolüsyonlu gri skala ve renkli Doppler ultrasonografi (RDUS) incelemesi ile tiroid bezinin normal anatomisi ve patolojileri ayrıntılı bir şekilde görüntülenebilir. Diğer görüntüleme yöntemleri ile

karşılaştırıldığında tiroid bezi hastalıklarının tanısında ultrasonografik incelemenin önemi giderek artmaktadır (24).

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Tiroidde nodül saptandığında temel sorun benign ve malign ayrımının yapılmasıdır. Tiroid malignitesi tanısında genellikle İİAB'nin en etkin yöntem olduğu kabul edilmektedir. Diğer yöntemler ile karşılaştırıldığında, tanıya doğrudan katkı sağlaması İİAB'nin üstünlüğüdür. Güvenilir, ucuz ve cerrahiye gönderilecek hasta seçiminde başarılı bir yöntemdir (5,24). Klinik pratikte İİAB'nin başarısı biyopsiyi gerçekleştiren kişinin ve sitopatoloğun deneyimi ile doğrudan ilişkilidir.

Çeşitli profesyonel toplulukların İİAB endikasyonları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Çeşitli Profesyonel Toplulukların İİAB için Önerdiği Endikasyon Kriterleri (42)

ACT	ATA*	AACE**	SRU*
<10mm Klinik olarak risk faktörleri mevcutsa	<10mm Patolojik lenf nodları ya da ekstratiroidal yayılım ile birlikte şüpheli US bulguları mevcut olduğunda	<10mm Klinik olarak risk faktörleri mevcutsa ya da USG bulguları şüpheli ise	<10mm TİİAB tavsiye edilmiyor
5-10mm USG bulguları şüpheli ise	>10 mm Klinik olarak risk faktörleri mevcutsa ya da USG bulguları malignite lehine ise(Yüksek ve orta risk grubu nodüller)		>10mm Mikrokalsifikasyon içeren nodüllere TİİAB
>10 mm nodüllerin çoğuna. Eğer USG bulguları benign ise ertelenebilir.	>15 mm US bulgularına göre düşük risk grubundaki nodüller		>15mm Kaba kalsifikasyon içeren solid nodülse TİİAB
>10-15 mm Tümüne TİİAB	>20mm süngerimsi veya parsiyel kistik özellikte TİİAB	>10mm Tümüne TİİAB	>20mm mikst (solid ve kistik komponent İçeren) nodüller ile duvarında solid alan içeren kistik nodüllere TİİAB

ACT : Academy of Clinical Thyroidologists, ATA: American Thyroid Association, AACE: American Association of Clinical Endocrinologists, SRU: Society of Radiologists in Ultrasound, *Nodülün maksimum çapı dikkate alınmıştır **Maksimum yada ortalama nodül boyutu belirtilmemiş.

İnce iğne aspirasyon biyopsisine karar verdikten sonra yapılması gereken, biyopsinin konvansiyonel yöntemle mi yoksa US kılavuzluğunda mı yapılacağıdır. Palpasyon ve ultrasonografi eşliğinde yapılan tiroid ince iğne biyopsilerini karşılaştıran pek çok çalışmada, 1 cm'den daha küçük çaplı, kistik yapıdaki ve derin yerleşimli nodüllerde US eşliğinde yapılan biyopsilerin doğruluk oranlarının konvansiyonel yöntemle göre daha yüksek, yetersiz biyopsi oranlarının ise daha düşük olduğu saptanmıştır (5,43,44).

Tiroid İİAB'leri raporlanırken "Bethesda Raporlama Sistemi" olarak adlandırılan yeni bir sistem kullanmaya başlamış olup kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu raporlama sisteminde 6 kategori belirlenmiştir. Bu sistemin ana amacı özellikle klinisyenin hastalığın benign/malign potansiyeli hakkında yeterli yorum yapabilmesidir. Ayrıca ortak bir dil kullanılıp, patoloğ–klinikisyen uyumsuzluğunu en aza indirmek hedeflenmiştir (42). Şimdi bu 6 kategoriden bahsedilecektir.

1- Tanısal olmayan

Bu durumun birkaç nedeni olabilir. Bunlardan en önemlileri; biyopsinin doğru yerden yapılmaması, doğru teknikle alınmaması, preprerat hazırlanırken kurallara uyulmaması gibi. Ancak burada en önemli olan nokta tanısal olmayan sitoloji raporlarının benign hastalık lehine yorumlanmamasıdır. Tanısal olmayan bir sitoloji raporlu bir tiroid nodülü hiç işlem yapılmamış gibi değerlendirilmeli ve yeniden ele alınmalıdır.

2-Benign

Bu grupta nodüler/diffüz guatr, kronik lenfositik tiroidit, hiperplastik/adenomatoid nodül gibi neoplastik ve nonneoplastik lezyonlar bulunur. Bu hastalar klinik ve periodik radyolojik muayene ile takip edilir.

3- Önemi Belirlenemeyen/Belirsiz Atipi

Bu heterojen bir grup olup benign ya da foliküler neoplazi olarak sınıflandırılmayan olgulardan oluşur. Bulgular benign olarak yorumlamak için ikna edici değildir. Selülerite ve yapısal atipi "folliküler neoplazi" ya da "malignite şüphesi" yorumu için de yeterli değildir. Bazı olgular düşük selülerite, kötü fiksasyon, kanla örtülme gibi nedenlerden dolayı ve ayrıca atipik kist epitel varlığında bu gruba alınır. Malignite riskinin % 5- 10 olduğu ifade edilmektedir. Bu

gruptaki hastalara tekrarlayan İİAB ve klinik radyolojik korelasyon gerekebilir. Bu opsiyonel kategorinin, tiroid İİAB raporlarında en az sayıda olması istenir.

4- Folliküler Neoplazi/ Folliküler Neoplazi Şüphesi

Malignite riski düşük veya intermedier gruptadır (% 20- 30). Bu kategori non-papiller folliküler paternli lezyonlar/neoplaziler, Hürthle hücreli lezyonlar/neoplazileri içerir. Bu tanım benign/malign tümörlerin her ikisini de kapsamaktadır; folliküler adenom/karsinom, Hürthle hücreli adenom/karsinom. Bu terminoloji aynı zamanda tiroid sitolojisinin sınırlarını da belirlemektedir. Folliküler karsinom tanısı ancak kapsüler ve/veya vasküler invazyonun görülmesi ile verilebilir. Olguların ancak % 20-30'u folliküler karsinom, geriye kalanların çoğu folliküler adenom veya sellüler adenomatoid nodüldür. Olguların az bir kısmı ise papiller tiroid kanserinin folliküler varyatı olarak raporlanmaktadır.

5- Malignite Şüphesi

Bu olgularda operasyon sırasında konsültasyon (frozen kesit veya intraoperatif sitoloji) önerilmektedir. Bu terim şu durumlarda kullanılır; papiller karsinom şüphesi, medüller karsinom şüphesi, diğer maligniteler için şüpheli; lenfoma şüphesi, metastatik/sekonder tiroid tümörü şüphesi; lezyona ait hücrelerin total nekrozu varlığında, anaplastik karsinomun akılda tutulmalıdır.

6-Malign

Malign tiroid lezyonları sitolojik olarak şu şekilde sınıflanır: Papiller karsinom ve alt tipleri, medüller karsinom, anaplastik karsinom, malign lenfoma, kötü diferansiye karsinom ve metastazlar. Tiroid İİAB'si malign raporlanan hastaya cerrahi önerilmelidir.

İİAB yönteminin 2.ve 6. grupta sınıflandırılan nodüllerdeki sonuçların duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir. Yöntemin başlıca sınırlaması 4.ve 5. gruptaki özgüllüğün düşük olması ile ilişkilidir. Bunun en önemli nedeni, bu yöntemle folliküler veya Hürthle hücreli adenomların, malign formlarından ayrımının yapılamamasıdır. Bu olgularda doğru tanı için nodülün cerrahi olarak çıkarılması gereklidir. Buna ilave olarak aspirasyonların %20 kadarı tanı koydurucu olmayabilir. Bu tip aspirasyonların yaklaşık yarısından kistik lezyonlardaki yetersiz hücre örnekleme sorumludur. Literatürde tiroid nodülleri için İİAB'nin duyarlılığı %65-

98, özgüllüğü %72-100, yanlış negatiflik oranı %1-11 ve yanlış pozitiflik oranı %1-8 arasında bildirilmektedir. Rutin klinik pratiğe İİAB'nin girmesiyle hem tiroidektomi uygulanan hastaların sayısı belirgin azalmış (%25), hem de tiroid nodülüne bağlı tedavi maliyetleri yaklaşık %25 oranında düşmüştür (24).

2.2 Tiroid Bezi Ultrasonografisi

2.2.1 Normal Tiroid Bezi Ultrasonografi Bulguları

Tiroid bezi ince hiperekoik kapsülü sayesinde US'de çevre dokulardan kolaylıkla ayırt edilebilir. Bez boyutları erişkinlerde vücut yapısı, ırk ve coğrafya gibi etkenlere göre farklılıklar gösterir. Bezin sonografik olarak saptanan normal boyutları; longitudinal 40-50 mm, ön-arka 15-20 mm, transvers 12-20 mm arasındadır. Sağ lob sola nispeten hafif büyüktür. Ön arka boyut varyasyonlardan daha az etkilenir ve 20 mm'nin üzerinde olması bezin büyüdüğünü gösterir (45,46,47). Tiroid volümü de US ile hesaplanabilir. Kullanılan formül, $0.5 \times [\text{Uzunluk} \times \text{Genişlik} \times \text{Derinlik}]$ formülüdür. Bu her iki lob için ayrı ayrı hesaplanarak toplanır ve total tiroid volümü elde edilir. Normal tiroid volümü ortalama 12 ml'dir. Bu değerin üzerindeki hacim artışı guatr lehinedir (33). Normal tiroid bezi parankimi, homojen izlenir ve komşu kaslara nispeten hiperekoiktir (25). Piramidal lob, ön-arka çapı küçük olduğundan dolayı zor görülür. Erişkinlerde seçilebilir ancak yaşlılarda atrofiye uğradığı için seçilmez.

Tiroid bezi RDUS'de zengin vaskülarizasyon gösterir. Superior tiroidal arter ve ven üst polde, inferior tiroidal ven alt polde, inferior tiroidal arter ise lobun posteroinferiorunda izlenir.

2.2.2 Nodüler Tiroid Hastalıklarında Genel Ultrasonografik Yaklaşım

Tiroid nodüllerinin saptanmasında US yüksek duyarlılığa sahip olsa da, bunların karakterizasyonunda aynı başarıya ulaşamaz. Saptanan nodülün malign-benign ayrımında bir dizi sonografik bulgudan yararlanılsa da, bunlardan hiç biri tek başına yeterli tanısal başarıyı sağlayamaz (13,48).

Multinodülerite

Aynı bezde malign ve benign nodül görülebilir. Papiller karsinomların %10-20'si multisentrik olabilir (25).

Solid/kistik

Tiroid nodüllerinin yaklaşık %70'i solid iç yapıda olup, geri kalan %30'u değişik miktarda kistik değişiklikler göstermektedir (23). Pür kistik nodüllerin benign olduğu düşünülmektedir. Ancak gerçek epitelial tiroid kistleri nadirdir ve kistik nodüllerin değişik oranda solid komponentleri vardır. Geniş kistik komponenti olan nodüller genelde hemoraji ya da kistik dejenerasyon içeren benign nodüllerdir. Ancak papiller karsinomların %20-30 oranında kistik komponent içerdiği unutulmamalıdır (24).

"Kuyruklu yıldız" artefaktı bulgusu

"Kuyruklu yıldız" artefaktı kistik nodüllerde sıklıkla bulunur ve mikrokristallerin varlığı ile ilişkilidir. "Kuyruklu yıldız" tiroid nodüllerinin yüksek derecede spesifik benignite bulgusudur. Aspirasyonda kolloidle uyumlu visköz sıvı görülmektedir (25).

Ekojenite

Tiroid lezyonlarının ekojenitesi normal parankim ile karşılaştırılarak tanımlanır. Tiroid kanserleri genellikle komşu tiroid parankimine göre daha hipoekoik görünümündedir. Buna karşın benign tiroid nodüllerinin de bir bölümü hipoekoiktir. Benign nodüllerin malign olanlardan çok daha sık görülmesi nedeniyle gerçekte hipoekoik nodüllerin çoğunluğunu benign nodüller oluşturmaktadır. Nisbeten nadir görülen hiperekoik nodüllerin benign natürde olma olasılığı daha fazladır. Solid tiroid nodülü hiperekoikse, malignite riskinin %4 olduğu bildirilmiştir. İzoekoik nodüllerde malignite riski % 26'ya, hipoekoik nodüllerde ise %63'e çıkar (25).

Kenar düzeni

Benign tiroid nodülleri keskin ve iyi sınırlı, malign olanlar ise düzensiz, mikrolobüle, spiküle veya kötü sınırlı olma eğilimindedir. Spiküle kenar yapısı malign nodüllere özgü bir bulgudur (23).

Halo

Tiroid nodülünü çevreleyen periferik hipoekoik halo benign nodüllerin %60-80'inde ve malign nodüllerin %15'inde izlenebilir. Histolojik olarak nodülün

kapsülüne ait olduğu düşünülmesine karşın, kapsül yapısı bulunmayan hiperplastik nodüllerde hipoeoik halo sıklıkla gözlenir. Bu bulgu, normal tiroid parankiminin komprese olması hipotezi ile açıklanabilir. Bu ince görünümlü halo bulgusu, folliküler adenom ve karsinomlar ve hızlı büyüyen nodülerde görülen ve fibröz kapsül ve damarların oluşturduğu kalın ve düzgün periferik hipoeoik halodan ayrılmalıdır.

RDUS incelemede hipovasküler ya da avasküler olan, kalın, düzensiz ve tam olmayan halo yapısı maligniteyi desteklemektedir. İnce ve tam bir periferik halo ise, Doppler incelemede lezyonu çevreleyerek "basket paterni" oluşturan damarları temsil eder ve bu bulgunun benign nodüller için doğruluğu çok yüksektir. Lezyon çevresinde tam halo bulunması benignite olasılığını 12 kat arttırmaktadır. İnkomplet halo mevcut ise benignite olasılığı 4 kat yüksektir. Ancak %1-30 oranında malign nodüllerde halo izlenebilir, bu nedenle halo varlığı benignite için patognomonik değildir (25).

Kalsifikasyon

Tiroid nodüllerinin %10-15'inde kalsifikasyon saptanır. Periferik rim kalsifikasyon ve kaba kalsifikasyonlar benign nodüllerde sık görülmektedir. Çevresel ya da "yumurta kabuğu" şeklinde kalsifikasyonlar genellikle benign nodülleri düşündürmektedir. Kaba, büyük kalsifikasyonlar sıklıkla doku nekrozuna bağlı olup, genellikle multinodüler guatrda görülür. Soliter nodüllerde görülürse malignite olasılığı yükselir. Ayrıca rim kalsifikasyonda kesinti olması ve kalsifik rimin dışına taşan nodül komponenti olması maligniteyi işaret etmektedir (49). Kalsifiye psammoma cisimcikleri ile uyumlu ince punktat kalsifikasyonlar papiller karsinomda görülür (%25-40). Mikrokalsifikasyon şeklinde de tanımlanan bu kalsifikasyonlar 1mm' den küçük boyutta olup, akustik gölgeye neden olabilir, ya da olmayabilir. Bu kalsifikasyonlar papiller kanserin lenf nodu metastazlarında da görülebilir. Küçük kalsifik odaklar medüller karsinomda görülebilir. Hem tiroid nodüllerinde hem de servikal lenf nodu metastazlarında görülmektedir (25).

Boyut

Nodül boyutunun malignansi riskine etkisi bulunmadığı birçok çalışmada bildirilmiştir (7,28,50,51,52,53,54). Ancak nodül boyutu ile malignansi arasında ilişki olduğunu bildiren bazı çalışmalar da bulunmaktadır (55,56).

Bir lezyonun anteroposterior boyutunun transvers boyutundan büyük olması, "yüksekliği genişliğinden fazla" (taller than wide) bulgusu olarak adlandırılır ve bu bulgu meme US'sinde malignansi açısından iyi bilinen bir işarettir. Tiroid nodülü içinse literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir (57,58,59,60).

Bölgesel invazyon ve lenf nodu metastazı:

Karotid arter veya İnternal juguler ven lümeninde trombüs varlığı nodülün malign natürde olduğuna işaret eder. Folliküler karsinom ve anaplastik karsinomlarda papiller karsinoma nisbeten daha sık görülür. Strap kasların invazyonu tiroid nodülünün malignitesini gösteren bir diğer bulgudur. Trakea, özefagus, rekürren laringeal sinir tutulumu da görülebilir.

Tiroid kanserlerinde bölgesel lenf nodu metastazı %19,4 oranında bildirilmiştir. Kapsül invazyonu ve lenf nodu tutulumu genellikle 1 cm'den büyük nodüllerde görülür ve sıklığı nodülün boyutu arttıkça artar (27).

2.2.3 Benign Tiroid Nodüllerinde Ultrasonografi Bulguları

Kolloid (hiperplastik, adenomatöz) nodül

US incelemede hiperplastik veya adenomatöz nodüllerin çoğunluğu normal tiroid dokusu ile izoekoik görünümündedir. Ancak hücreler ve kolloid madde arasında çok sayıdaki yansıtıcı yüzey nedeniyle hiperekoik görünümde de izlenebilirler. Daha az sıklıkla hipoekoik, sünger benzeri veya "balpeteği" görünüm gözlenir. İzoekoik veya hiperekoik nodüllerde tipik olarak görüntülenen ince periferik hipoekoik halonun oluşumundan perinodüler damarlar ve komşuluktaki normal parankime bası veya hafif ödem sorumludur.

Guatrojenik nodüllerdeki dejeneratif değişiklikler sonografik görünüm için belirleyicidir. Saf anekoik alanlar seröz veya kolloid sıvı içeriğini gösterir. Ekojenik sıvı veya hareket eden sıvı-sıvı seviyelenmesi hemorajiyi temsil eder. "Kuyruklu yıldız" artefaktının eşlik ettiği parlak ekojenik odağın oluşumundan mikrokristaller veya kolloid madde kümeleri sorumludur. Söz konusu ekojenik odaklar sıvı kolleksiyonu içinde kar tanesi şeklinde yavaşça hareket edebilir.

Kalsifikasyonlar ince, periferik kabuk ("yumurta kabuğu") veya kaba, akustik gölgelerin eşlik ettiği güçlü yansıtıcı odaklar şeklinde bez içinde saçılmış olarak izlenebilir.

Adenom (Foliküler adenom)

Sonografik incelemede adenomlar genellikle solid kitle lezyonları şeklinde, hiperekoik, izoekoik ya da hipoekoik görünümde izlenebilir. Fibröz kapsül ve damarların oluşturduğu kalın ve düzgün periferik hipoekoik halo sıklıkla gözlenir. İİAB'nde adenomun sitolojik yapısı saptanır, ancak İİAB folliküler adenomun karsinomdan ayırımında yeterli olmaz. Çünkü bu yöntem ile kapsül ve damar invazyonunu gösterme imkanı yoktur (24,26,33,40,48).

2.2.4 Tiroid Bezi Kanserlerinde Ultrasonografi Bulguları

Papiller Karsinom

Tiroid bezinin en sık görülen kanseridir. Tiroid malignansilerinin en sık (%75-85) görülen tipidir (27). %10-20 multifokal olabilir. Genellikle düzensiz-belirsiz sınırlı, hipoekoik ve homojen solid nodül şeklinde izlenir. %90'ı hipoekoiktir (24). %20-30'unda kistik değişiklikler olabilir. %25-40 oranında psammom cisimciklerine bağlı, ince, punktat, akustik gölgenin eşlik ettiği ya da etmediği hiperekoik odaklar şeklinde mikrokalsifikasyonlar bulunur (25). %15-30 oranında halo izlenmekte olup geri kalan kısmında kenar düzensizlikleri mevcuttur. %90'ı hipervaskülerdir. Lenfatik yolla yayıldığından tiroid çevresinde ya da boyunda özellikle derin juguler zincirin kaudal kesiminde metastatik lenf nodları saptanabilir. Bunlar sıklıkla primer tümöre benzer görünümde olup, mikrokalsifikasyonlar içerebilir (24,48,61).

Foliküler karsinom

Tiroid bezinin ikinci sıklıkta görülen kanseridir. Ağırlıklı olarak soliddir. %70 homojendir. Kalsifikasyon nadirdir. Hiperekoiktir ve %80 olguda halo izlenmektedir (25). Folliküler adenomdan tek ayırtedici özelliği, kapsül ya da damar invazyonu olmasıdır.

Foliküler adenomdan ayırt edilmesini sağlayacak özgün bir sonografik bulgusu yoktur (24). Düzensiz sınır yapısı, kalın ve düzensiz halo varlığı, kan damarlarının kıvrımlı ve karmaşık dizilmesi nadir görülen ancak adenomdan ziyade karsinomu akla getirmesi gereken sonografik bulgulardır (24).

Medüller karsinom

Tüm tiroid malignansilerinin %5'ini oluşturur. Sporadik formlarda fokal, genellikle üst 1/3 kesimde, ailesel formlarda bilateral, multipl ya da diffüz tutulum görülmektedir. Medüller karsinomun sonografik görünümü genellikle papiller karsinomunkine benzer; lezyon sıklıkla hipoekoik solid bir kitle şeklinde izlenir. Kalsifikasyonlar sık olup, histolojik olarak amiloid maddenin kalsifiye olması sonucu meydana gelir. Buradaki kalsifikasyonların görünümü papiller karsinomdakilere göre daha kabadır (25).

Tanı anında hastaların yarısından fazlasında bölgesel lenf nodu ya da uzak organ metastazı mevcuttur. Primer tümör ile birlikte metastatik lenf nodüllerinde ve karaciğer metastazlarında da kalsifikasyonlar izlenebilir.

Anaplastik karsinom

Tüm tiroid malignitelerinin %5'inden daha azını oluşturur (24,27). Daha çok ileri yaşlarda görülür. Genel olarak nodüler guatr zemininde gelişmektedir. Tüm lobu tutan diffüz, sert hipoekoik kitle şekilde izlenir. %58 dens amorf kalsifikasyon ve %78 nekroz alanları görülmektedir ve %80 olguda nodal ya da uzak metastazlar izlenmektedir (25). Lenfatik yayılım göstermemekle birlikte, çevre kas ve vasküler yapılara belirgin lokal invazyon gösterirler.

2.3 US-Elastografi

Son yıllarda ultrasonografik teknolojinin yeni bir ürünü olarak ortaya konulan US-elastografi, bir bilgisayar yazılımı ve uygun donanım ile ses dalgalarını kullanarak, dokuların elastikliğini ortaya koymayı amaçlayan bir tekniktir. Dokuların, üzerlerine uygulanan tekrarlayıcı bası etkisi ile, sahip oldukları sertlik ve esneklik özelliklerine göre yer değiştirmelerinin belirlenmesi esastır.

Daha çok ses dalgalarının eriştirilebileceği yüzeyel dokularda kullanılan yöntemle, normal dokulara göre daha az elastik ve sert olmaya eğilimli solid patolojiler gösterilebilmekte, özellikle benign ve malign olanlar arasında ayırıcı tanıya gidilebilmektedir. Üzerinde en çok çalışılan organlar arasında meme, tiroid bezi, prostat sayılabilir. Tiroid nodüllerinin karakterizasyonunda elastografinin anlamlı tanısal katkısının gösterilmesi gereksiz biyopsi oranını azaltarak bu sık ve önemli sağlık sorununa klinik yaklaşımda yeni olanaklar sağlayacaktır.

Günümüzde MR ve US-elastografi klinik uygulamalarda yerini almıştır (62,63,64,65).

2.4 Doppler Ultrasonografi

Tiroid nodüllerinin vaskülaritesi çeşitli çalışmalarda farklı şekillerde sınıflandırılmakla birlikte, aslında çoğunda hemen hemen birbirine yakın vaskülarite paternlerinden bahsedilmektedir (48,50,51,52,53,54,55,56,57). Tiroid nodülün vaskülaritesini değerlendirirken dikkat edilecek en önemli unsurlar, vaskülaritenin olup olmadığı, vaskülarite varsa, çevresel mi yoksa nodül içi vaskülaritenin mi daha belirgin olduğu ve vasküler yapı seyirlerinin düzenli olup olmadığıdır.

Histolojik çalışmalardan elde olunan bulgular eşliğinde hiperplastik nodüllerin çoğunluğunun hipovasküler özellikte olduğu ve normal tiroid parankiminden daha az kanlandığı bilinmektedir. Buna karşın iyi diferansiye tiroid kanserlerinin birçoğu genellikle hipervasküler özellikte olup, içinde büklümlü damarlar ve arteriovenöz şantlar bulunur. Kötü diferansiye ve anaplastik karsinomlar ise hızlı büyüme ile ilişkili yoğun nekroz nedeniyle, sıklıkla hipovasküler özelliktedir.

İlk çalışmalarda hiperplastik, guatrojenik ve adenomatöz nodüllerin %80-95'inin çevresel kanlanma gösterdiği, buna karşın tiroid malignitelerinin %70-90'ının ise çevresel komponentin eşlik edebildiği internal kanlanma gösterdiği bildirilmiştir. Kan akımı duyarlılığı çok yüksek olan yeni kuşak Doppler cihazlarında ise iki gruptaki nodüllerdeki bulgular örtüşmekte ve Doppler inceleme bulgularının tanısal güvenilirliği anlamlı bir şekilde azalmaktadır. Bu amaçla kullanılabilir tek Doppler özelliği damarların dağılımıdır. Nodül içi vaskülaritenin düzenli dallanmadan yoksun olması, anarşik yapı göstermesi malignite lehine bir bulgudur. Akım hızlarının kantitatif analizi ile benign nodüllerin malign nodüllerden ayrımı doğru bir şekilde yapılamaz (48,50,51,52,53,54,55,56,57).

2.5 Tiroid Nodülleri Risk Derecelendirme Sistemleri,Tanım ve Tarihsel Süreç

Risk derecelendirmesi, bir hastanın sağlık riski durumunun, genellikle bir skor kullanılarak değerlendirilmesidir. Bu değerlendirme, doktor ve bakım ekibine uygun bakım hizmetlerini önerirken yardımcı olur (66). 1980'li yıllara kadar tek başına palpasyon tiroid nodül algılaması için kullanıldı. Ultrasonografinin ortaya çıkması, belirgin bir nodül epidemisini tetikledi. Bu nedenle, Amerika Birleşik Devletleri'nde

2006 ile 2011 yılları arasında İİAB'lerin sayısı iki katına çıkmış ve tiroid operasyonlarının sayısı % 31 artmıştır (67).

Tiroid karsinomunun, tüm tiroid nodülleri arasında oranı % 5-6 olmasına rağmen tüm kanser ölümlerinin yaklaşık % 0.3'ü tiroid karsinomu nedeniyledir (68). Bu nedenle benign ve malign nodülleri ayırt etmek için bir araç geliştirmek zorunlu hale gelmiştir. US'nin yaygın kullanımı ve düşük maliyeti nedeniyle US bu ayrımda önemli bir yere sahip olmuştur.

Yeni bir tanı sınıflandırma sistemi için temel amaç, tiroid karsinomlarını mümkün olan en yüksek yüzde ile saptamak, yeterli bulgular varlığında iyi huylu olabileceğini söylemek, hangi hastanın İİAB ve / veya ameliyat geçirmesi gerektiğine karar vermek ve gereksiz invaziv girişimleri önlemektir.

İkincil hedefler ise US raporlarıyla doktor ile hasta ve radyoloji ile diğer birimler arasında iletişimi kolaylaştırmaktır.

Bu amaçla ilk kez 2005 yılında Reading ve ark. yaygın olarak karşılaşılan benign ve malign nodüllerin sekiz tipik görüntüsünü tanımlayıp, bireysel özelliklerin analizine bir alternatif olarak patern odaklı yaklaşımı savunmuştur (69).

Gerçek anlamda risk derecelendirmesi kavramı, 2007'de Kore'de ve Japonya'da tanımlanmış olup kalitatif ve tiroid nodülleri US bulgularına göre kategorilere ayrıldı (70,71). Reading ve ark. İİAB endikasyonlarını bu kategorilere göre belirliyordu (69).

İlk kez 2009'da Horvath ve ark. "American Collage of Radiology" tarafından geliştirilen "Meme Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi (BIRADS)" skora sistemini model alarak, tiroid nodülleri için "TIRADS" risk derecelendirme sistemini önermişlerdir (22,23).

Aynı yıl, Park ve ark. on iki parametre ve beş skordan oluşan bir skora sistemi geliştirmiş, skor 3 ve 4 için İİAB, skor 5 için cerrahi önermişlerdir (21). Hem Horvath, hem de Park ve arkadaşları tarafından önerilen risk derecelendirme sistemleri, kompleks olmaları nedeniyle, günlük pratikte kullanılmaya uygun değildir.

2011'de Kwak ve ark. (72) Park ve ark. tarafından tasarlanan sistemi basitleştirdi. Şüpheli US bulgusu sayısının malignite riskini tahmin etmek için kullanılabileceğini ileri sürdüler. Aynı çalışmacılar, 2013 yılında her bir şüpheli US bulgusuna, Odds oranına göre bir risk skoru atayarak yeni bir model önerdi (73).

Russ ve ark. 2014 ve 2016 yıllarında TIRADS kriterleri açısından yeni önerilerde bulunmuşlardır. Elastografi ve Doppler sonografi bulguları kriter olarak kabul edilmiş olup ayrıca daha önceki çalışmalarda belirtilen şüpheli sonografik kriterlerin tanımlanmasında kullanılan ifadeler daha standardize hale getirilmeye çalışılmıştır (74,75).

Sanchez ve ark. 2014 yılında Doppler sonografi ve malignite kuşkulu lenf bezlerini de kriter olarak kabul eden bir çalışma yayınlamış olup TIRADS ın günlük pratikte kullanılabileceğini belirtmişlerdir (76).

2015 yılında tiroid nodüllerinin yönetimi konusunda yeni British Thyroid Association (77) ve American Thyroid Association (ATA) yönergelerinin (78) taslakları yayınlandı. Her ikisi de risk derecelendirme sistemlerini birleştirmişlerdir. ATA kılavuzuna göre solid hipoeoik nodül veya parsiyel kistik bir nodülün solid hipoeoik komponenti ile birlikte düzensiz sınır (mikrolobüle, infiltratif), mikrokalsifikasyon, derinliğin enden büyük olması, kenar kalsifikasyonları ile birlikte ekstratiroidal uzanım bulgusu bulgularından bir veya birkaçının olması yüksek şüphe; mikrokalsifikasyon ve düzensiz sınır bulguları dışındaki bulgular içeren hipoeoik solid nodül orta derece şüphe ve hiçbir kuşkulu bulgu içermeyen hipo ya da izoeoik solid ya da ekantrik solid alanlara sahip parsiyel kistik nodüller düşük şüphe kategorisinde sınıflandırılmışlardır. Yukarıda tanımlanan kuşkulu kriterlerden hiçbirini taşımayan süngerimsi ya da parsiyel kistik nodüller ise çok düşük şüphe kategorisine alınmışlardır. Bir nodüle İİAB gerekip gerekmediği, nodülün kategorisi ve boyutuna göre değerlendirilmiştir.

2016 yılında Korean Thyroid Association (KTA), solidite ve ekojenite merkezli bir derecelendirme sistemi geliştirmiş olup buna Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System (K-TIRADS) ismini vermişlerdir. Bu çalışmada benign sonografik özellik gösteren nodüller kategori 2, izo ya da hiperekoik nodüllerden kuşkulu sonografik bulgu içermeyen kategori 3, kuşkulu sonografik bulgu içeren izo ya da hiperekoik nodüller ile kuşkulu sonografik bulgu içermeyen hipoeoik nodüller kategori 4, kuşkulu sonografik bulgu içeren hipoeoik nodül ise kategori 5 olarak sınıflandırılmıştır (79).

2017 yılında European Thyroid Association (ETA), EU-TIRADS isimli bir derecelendirme sistemi tanımlamışlardır. Kategori 2, K-TIRADS ile aynı şekilde tanımlanmış olup kuşkulu sonografik bulgu içermeyen izo ya da hiperekoik nodüller kategori 3, hipoeoik nodüller ise kategori 4 olarak tanımlanmıştır. Herhangi bir

kuşku lu sonografik bulgu varlığında ise nodülün ekojenitesine bakılmaksızın nodül kategori 5’te yer almaktadır (80).

Sonuç olarak, günümüze dek tiroid nodülleri için şüpheli US bulguları dikkate alınarak bir dizi nitel ve nicel risk derecelendirme sistemi önerilmiş ve kullanılmıştır, ancak henüz tek bir sistem üzerinde fikir birliğine varılamamıştır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Ege Üniversitesi Etik Kurulu'nun 25/04/2017 tarihli ve 17-1.1/16 nolu kararı ile etik kurul onayı almıştır.

Çalışmamızda Mart 2013 ve Kasım 2016 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Ultrasonografi biriminde tiroid ultrasonografi tetkiki gerçekleşen ve bu görüntüleri radyoloji arşivine (PACS) kaydedilmiş, en az bir nodülü olan ve total tiroidektomi ya da ultrasonografi rehberliğinde İİAB ile, Ege Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nın değerlendirmesi sonucu benign ya da malign patolojik tanı almış 155 olguda bulunan 172 tiroid nodülü değerlendirildi. İİAB sonucu benign tanı alan olgularda en az iki kez sitoloji veya en az altı aylık ultrasonografik takipte boyut artışı göstermeme şartı arandı. En az iki boyutta en az 2mm olmak üzere % 20'lik bir artış, boyut artışı kabul edildi.

Tablo 2. Tiroid Nodüllerinin Çalışmaya Alınma ve Alınmama Kriterleri

<i>Çalışmaya Alınma Kriterleri:</i>	<i>Çalışmaya Alınmama Kriterleri:</i>
18 yaşından büyük olmak	18 yaşından küçük olmak
Tiroid bezinde solid ya da parsiyel kistik en az 1 nodül bulunması	Nodülün pür kistik olması
Nodülün malign ya da benign patolojik tanı almış olması	Kuşkulu sitoloji ya da yetersiz materyal sonucu
	Benign sitoloji tanısı alıp kontrol sonografik ya da sitolojik tanısı bulunmayan olgular

Ultrason görüntülemeleri en az 4 yıl tiroid ultrasonografisi deneyimi olan farklı radyologlar tarafından farklı çalışmalar için prospektif olarak çeşitli cihazlarda yüksek frekanslı lineer transdüser kullanılarak hem transvers hem de longitudinal planda gerçekleştirilmiş ve nodülü en iyi temsil eden görüntüler dijital görüntü arşivine kaydedilmişti. Bu görüntüler, tiroid ultrasonografisi konusunda 10 yıldan fazla deneyimi olan bir radyolog ya da 4 yıl deneyimli diğer radyolog tarafından

retrospektif olarak değerlendirildi. Her olguda arşive kayıtlı Doppler ultrasonografi ya da elastografi görüntüleri olmadığı için değerlendirme sadece B-mod görüntüleri üzerinden yapıldı. Tüm olgularda nodüllerin lokalizasyonu, solid ya da parsiyel kistik oluşu, boyutu, ekojenitesi, kenar özelliği, mikrokalsifikasyon varlığı, yüksekliğin genişlikten büyük olup olmaması değerlendirildi. Parsiyel kistik nodüllerin ekojenite, mikrokalsifikasyon ve yükseklik-genişlik oranı, nodülün solid komponenti üzerinden değerlendirildi.

Boyut değerlendirilmesinde en az iki boyutta yapılan ölçümlerden daha büyük olan değer kaydedildi.

Ekojenite değerlendirilmesi, nodülün solid komponenti tiroid bezi ve çevre kas doku ekojeniteleri ile kıyaslanarak yapıldı. Bu değerlendirme ile nodüller, ekojeniteleri kaslar kadar düşükse belirgin hipo; tiroid bezine göre düşükse hipo, bez ile aynı ise izo ve beze göre yüksekse hiper ekojen olmak üzere dört gruba ayrıldı. Heterojen ekojenitedeki nodüllerde nodül, daha düşük ekojeniteli sınıfta değerlendirildi. Nodülün toplam hacminin % 50'sinden fazlasını oluşturan, birden fazla mikrokistik bileşenin bir araya toplanması süngerimsi görünüm olarak kabul edildi.

Nodüllerin kenar özelliklerinin değerlendirilmesi ile nodüller; "düzgün kenarlı" ve "düzensiz kenarlı" olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tipik olarak küresel veya eliptik bir şekil oluşturan kesintisiz, iyi tanımlanmış sınırı olan nodüller düzgün sınırlı; tamamında ya da bir bölümünde sınırları iyi tanımlanamayan ya da keskin açılanmalar, mikrobülasyonlar ya da parankime doğru spikülasyonlar oluşturan nodüller düzensiz sınırlı kabul edildi.

Kistik komponent içinde ya da küçük kistlerin arka duvarında görülen ve kuyruklu yıldız artefaktı oluşturan milimetrik ekojen odaklar kolloid olarak kabul edildi. Bunun dışındaki, 1mm ya da daha küçük çaplı, akustik gölgesi olan ya da olmayan hiperekojen odaklar mikrokalsifikasyon olarak kabul edildi.

Yükseklik-genişlik oranı aksiyel planda alınmış ölçümler değerlendirilerek yapıldı. Yüksekliğin genişliğe oranının birden büyük olması malignite lehine kabul edildi.

Statik görüntüler üzerinden karar verilemeyen durumlarda, hastane arşiv sistemine kayıtlı ultrasonografi raporları esas alındı.

Boyunda metastatik lenf bezleri varlığı da arşivde kayıtlı raporlar üzerinden not edildi.

Bu değerlendirmelerin sonucunda nodüller ekojenite, kenar özelliği, mikrokalsifikasyon varlığı, yüksekliğin genişlikten büyük olması özellikleri ile yapılan bir skrlama sistemi olan TIRADS skorlarının hesaplanması amaçlandı. Çalışmamızda hipoekojenite, belirgin hipoekojenite, düzensiz kenar, yüksekliğin genişlikten fazla olması ve mikrokalsifikasyon malignite kriterleri olarak kabul edildi. Solid yapı tek başına malignite kriteri olarak kabul edilmedi.

Bu skorlamaya göre; normal tiroid bezi tirads 1; kistik nodüller, geniş santral kistik komponent içeren nodüller, spongioform morfolojideki nodüller, Hashimoto tiroiditi zeminindeki hiperekoik nodüller TIRADS 2(benign) ; solid komponent varlığında kuşkulu özellik barındırmayan izo ve hiperekoik nodüller TIRADS 3(olası benign); solid ve hipoekoik özellikte olan nodüller TIRADS 4a(düşük riskli); solid komponenti olup, hipoekojenite dışındaki malignite kriterlerinden birini içeren nodüller 4b(orta derecede riskli); hipoekojenite dışındaki herhangi iki veya üç kuşkulu kriter içeren nodüller TIRADS 4c(yüksek riskli); dört kuşkulu özellik içeren nodüller TIRADS 5(yüksek olasılıkla malign) olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 1).

İİAB Teknięi:

Tiroid İİAB için kullanılan iğne standart 22 gauge, siyah uçlu enjektör iğnesi idi. Bu iğne ile US eşliğinde girişim yapıldı ve iğne yerleştirildikten sonra hafifçe fakat hızlı bir şekilde ileri-geri hareket ettirildi ve nodül içeriği aspire edildi. Şırıngadaki aspirattan iki damla sıvı temiz cam üzerine yayılıp havada kurutulduktan sonra alkol ile tespit edildi. Ayrıca iğne içinde kalan materyal, sıvı bazlı inceleme için sıvı bazlı koleksiyon (Thinprep) içine püskürtüldü. Her bir nodülden en az iki aspirasyon yapıldı.

Patoloji Yöntemi ve İİAB materyallerinin değerlendirilmesi:

Total tiroidektomi materyallerinin ve İİAB materyallerinin patolojik incelemesi tiroid konusunda uzman bir patolog tarafından yapıldı. Total tiroidektomi materyalleri formalin ile fikse edilerek ve sağ ve sol lob ayrı ayrı olacak şekilde laboratuvara gönderildi. Spesmenlerin makroskopik incelemesi ile nodüllerin lokalizasyon ve boyutları, renkleri, içerikleri, kapsül varlığı, tiroid kapsülüne uzaklıkları kaydedildi. Her bir nodülün mikroskopik analizi ile histopatolojik tanısı yapıldı. Birden fazla nodülü olan olgularda ultrasonografi ve histopatoloji sonuçlarının eşleştirilmesi nodüllerin lokalizasyonuna ve boyutlarına göre yapıldı.

Biyopsi materyallerinin patoloji raporları Bethesda raporlama sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 1. Çalışmamızdaki Tiroid Nodüllerindeki Sonografik Bulgulara Göre TIRADS Sınıflandırması

İstatistiksel Analizler:

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Nicel verilerin normallik varsayımı gruplarda ayrı ayrı olarak Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız örneklem t-testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin birbiriyle olan ilişkisi ki-kare testi ile incelenmiştir. Malignite riski lojistik regresyon kullanılarak tahminlenmiştir.

4. BULGULAR

Yüz elli beş olguda bulunan 172 tiroid nodülü değerlendirildi. Bu nodüllerden 142'si benign, 30'u maligndi. Çalışmamızda malign nodül oranı %17,4 olarak hesaplandı. Altmış üç nodül cerrahi sonucu, 109 nodül ise sitolojik değerlendirme sonucu tanı aldı. Bu malign nodüllerden 26'sı (%86,7) papiller karsinom (23'ü klasik tip, 2'si foliküler varyant, 1'i onkositik varyant) iken 3 (%10) nodül medüller tiroid karsinomu, 1 (%3,3) nodül ise foliküler karsinom tanısı aldı.

Olguların 131'i kadın 41'i erkekti. Kadınlardaki nodüllerin 21'i (%16) malign iken erkeklerde saptanan 9 (% 22) nodül maligndi. Cinsiyet dağılımı ile tanı grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.383$).

Benign nodüllerin boyutu ortalama 20.8 ± 10.3 ; malign nodüllerin ise 21.2 ± 13.4 mm olarak hesaplandı. Olguların yaşı, benign nodüllerde ortalama 51.2 ± 12.8 ; malign nodüllerde ise $48,4 \pm 12.7$ olarak hesaplandı. Yaş ve nodülün boyutu ile tanı grupları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (yaş için $p=0.217$, boyut için $p=0.667$)

Nodüllerin ekojenitelerine göre dağılımında nodüllerin 21'i belirgin hipoekoik, 44'ü hipoekoik, 104'ü izoekoik ve 3'ü ise hiperekoikti. Hiperekoik 3 nodülün tamamı benigni. İzoekoik 104 nodülün 7'si (% 6.73) malign iken 44 hipoekoik nodülün 11'i (%25), 21 belirgin hipoekoik nodülün ise 12'si (%57.1) maligndi.

Hipoekojenitenin malignite için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değeri ve doğruluk değeri yüzdeleri sırasıyla %36,7, %76,7, %25, %85,1 ve %84,5 olarak hesaplandı. Nodüller ekojeniteleri bakımından hipoekoik olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldığında iki grup arasında malignite riski açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.130$).

Belirgin hipoekojenitenin malignite için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değeri ve doğruluk değeri yüzdeleri sırasıyla, %40, %93,7, %57,1 ve %88,1, %84,3 olarak hesaplandı. Nodüller ekojeniteleri bakımından belirgin hipoekoik olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldığında iki grup arasında malignite riski açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

Nodüller kenar özelliklerine göre düzgün ve düzensiz kenarlı olarak iki gruba ayrıldığında, nodüllerin 44'ünde düzensiz kenar izlenirken, 128 'inin sınırları belirgin ve düzgün idi. Düzensiz kenarlı olanların 18'i (%40,9) malign iken, düzgün kenarlı olanların 12'si (%9,4) maligndi.

Düzensiz kenar özelliğinin malignite için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değeri ve doğruluk değeri yüzdeleri sırasıyla, %60, %81,7, %40,9, %75 ve %71,5 olarak hesaplandı. Düzensiz kenar bulgusu ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.001$).

Nodüllerin 16'sında mikrokalsifikasyon izlendi. Bunların 13'ü (%81,2) malign iken, mikrokalsifikasyon içermeyen 156 nodülün 17'si (%10,8) maligndi. Nodüller, mikrokalsifikasyon varlığına göre iki gruba ayrıldığında, mikrokalsifikasyon varlığının malignite için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değeri ve doğruluk değeri yüzdeleri sırasıyla, %43,3, %97,8, %81,2, %89,1 ve %88,3 olarak hesaplandı. Mikrokalsifikasyon varlığı ve malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.001$).

Nodüller yükseklik/genişlik oranına göre yüksekliği genişliğinden büyük olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldığında 17 nodülde yükseklik genişlikten büyük ölçülmüş olup bu nodüllerin 6'sı (%35,3) maligndi. Yüksekliği genişliğinden büyük olmayan 155 nodülün ise 24'ü (%15,4) maligndi. Yüksekliğin genişlikten büyük olmasının malignite için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü, doğruluk değerleri sırasıyla, %20, %92,3, %35,3, %84,5 ve %79,6 olarak hesaplandı. Yüksekliğin genişlikten büyük olması ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,049$).

Tek değişkenli analizler sonucunda; belirgin hipoekojenite, kenar düzensizliği, mikrokalsifikasyon ve yüksekliğin genişlikten büyük olması gibi kuşku sonografik özellikler ile nodülün malignitesi arasında anlamlı ilişki saptandı. Tek değişkenli analizler sonucunda hipoekojenite ile malignite arasında anlamlı ilişki saptanmadığından çoklu değişken analizine dahil edilmedi.

Tek ve çok değişkenli analizler sonucunda elde edilen değerler Tablo 2'de belirtilmiştir. Bu değerlere göre malignite riskini en fazla arttıran özellik mikrokalsifikasyon varlığı olurken tek değişkenli analizde malignite ile anlamlı ilişki gösteren ($p=0,049$) derinliğin enden büyük olması kriteri çok değişkenli analiz sonucunda malignite ile anlamlı ilişki göstermemiştir ($p=0,554$). Yapılan çok değişkenli analizde kuşku sonografik özellik sayısı arttıkça nodülün malignite riskinin arttığı görüldü ($p<0.001$).

Tablo 3. Tek ve Çok Değişkenli Analizler Sonucunda Elde Edilen Bulgular

Malignite ve kuşkulu			Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	Malign nodül sayısı	Benign nodül sayısı	Odds ratio	P değeri	Odds ratio	P değeri
Ekojenite						
İzo/hiperekojenite	7	100				
Hipoekojenite	11	33	1,912 (0,874-4,423)	0,130		
Belirgin hipoejojenite	12	9	9,852 (3,644-26,636)	<0,001	3,818 (1,035-14,092)	0,044
Kenar						
Düzenli	12	116				
Düzensiz	18	26	6,692 (2,874-15,583)	<0,001	3,172 (1,102-9,131)	0,032
Mikrokalsifikasyon						
Yok	17	139				
Var	13	3	35,431 (9,161-137,033)	<0,001	22,268 (4,746-104,487)	<0,001
Derinlik enden büyük						
Hayır	24	131				
Evet	6	11	2,977	0,049	0,609	0,554

Her bir kuşkulu sonografik kriterin öngörülen malignite riski değerleri hesaplandı. Bu hesaplama göre her bir kuşkulu US kriterinin öngörülen malignite riski en az, en çok ve ortalama olarak; derinliğin enden büyük olması için 0,042-

0,923 ve 0,352, belirgin hipoekojenite için 0,145-0,951 ve 0,571, kenar düzensizliği için 0,124-0,951 ve 0,409 ve mikrokalsifikasyon için 0,498-0,951 ve 0,812 olarak hesaplandı.

Çalışmamızda bulunan benign ve malign nodüllerin TIRADS skoruna göre dağılımı Tablo 4'te belirtilmiştir.

Tablo 4. Çalışmamızda Yer Alan Nodüllerin TIRADS Gruplarına Göre Dağılımı

TIRADS SKORU	Benign Nodül Sayısı	Malign Nodül Sayısı	Toplam Nodül Sayısı	Malignite Oranı
TIRADS 2 Benign	6	0	6	% 0
TIRADS 3 Olası benign	79	3	82	% 3,66
TIRADS 4a Düşük riskli	23	4	27	% 14,81
TIRADS 4b Orta derecede riskli	14	4	18	% 22,22
TIRADS 4c Yüksek riskli	19	12	31	% 38,7
TIRADS 5 Yüksek olasılıkla malign	1	7	8	% 87,5
Toplam	142	30	172	% 17,44

Elde edilen sonuçlarda tahminlenen olasılık ve malignite riski en düşük, en yüksek ve ortalama değerler olarak; bir kuşku kriterde 0.042-0.620 ve 0.200, iki kuşku kriterde 0.124-0.861 ve 0.464, üç kuşku kriterde 0.350-0.901 ve 0.801, dört kuşku kriterde ise 0.923-0.923 ve 0.923 olarak hesaplandı. Bu bulgular ile kuşku kriter sayısı arttıkça malignite riskinin arttığı saptandı.

Nodüllerin hangi TIRADS skorundan itibaren doku tanısı gerekliliği, üç ayrı cut-off değeri belirlenerek incelendi.

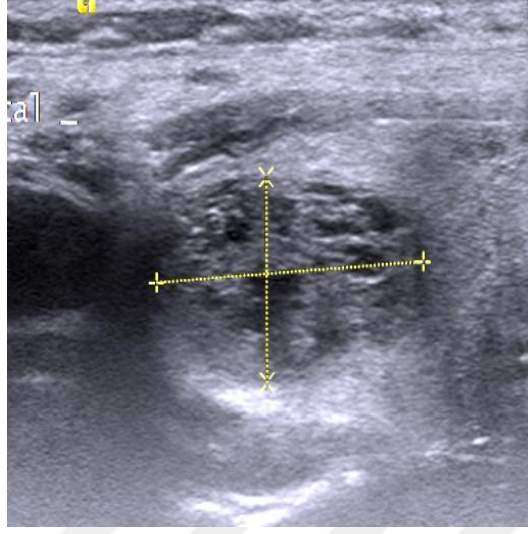
1. gruba 1.5 cm den büyük TIRADS 3 nodüller ve daha yüksek TIRADS skorlu tüm nodüller dahil edildi. Bu kritere göre 140 nodüle (%81,4) İİAB gerekiyordu. Bu cut-off değerinin malignite açısından duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü ve doğruluk değeri yüzdeleri sırasıyla %100, %22,5, %21,4, %100 ve %36 olarak hesaplandı.

2.gruba TIRADS 4a ve daha yüksek skorlu tüm nodüller dahil edildi. Bu kritere göre 84 nodüle(%48,8) İİAB gerekiyordu. Bu cut-off değerinin malignite açısından duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değeri ve doğruluk değeri yüzdeleri sırasıyla %90, %59,9, %32,1, %96,6 ve %65,1 olarak hesaplandı.

3.gruba TIRADS 4b ve daha yüksek skorlu tüm nodüller dahil edildi. Bu kritere göre 57 nodüle(%33,1) İİAB gerekiyordu. Bu cut-off değerinin malignite açısından duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değeri ve doğruluk değeri yüzdeleri sırasıyla %76,7, %76,1, %40,4 , %93,9 ve %7,2 olarak hesaplandı.

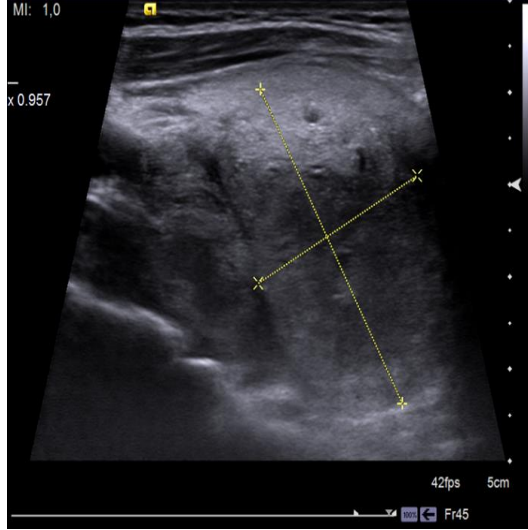
5. OLGU ÖRNEKLERİ

OLGU 1:



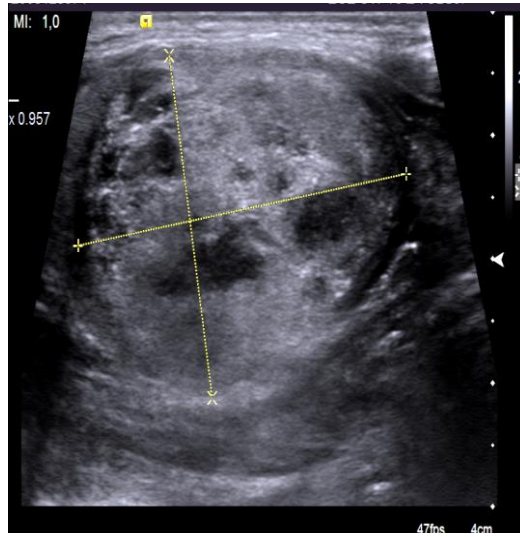
Şekil 2. 43 yaş kadın olgu. Sağ lobda spongiform görünümdeki nodül TIRADS 2 kategorisinde değerlendirildi. Operasyon sonrası histopatoloji sonucu benignite ile uyumlu olarak raporlandı.

OLGU 2:



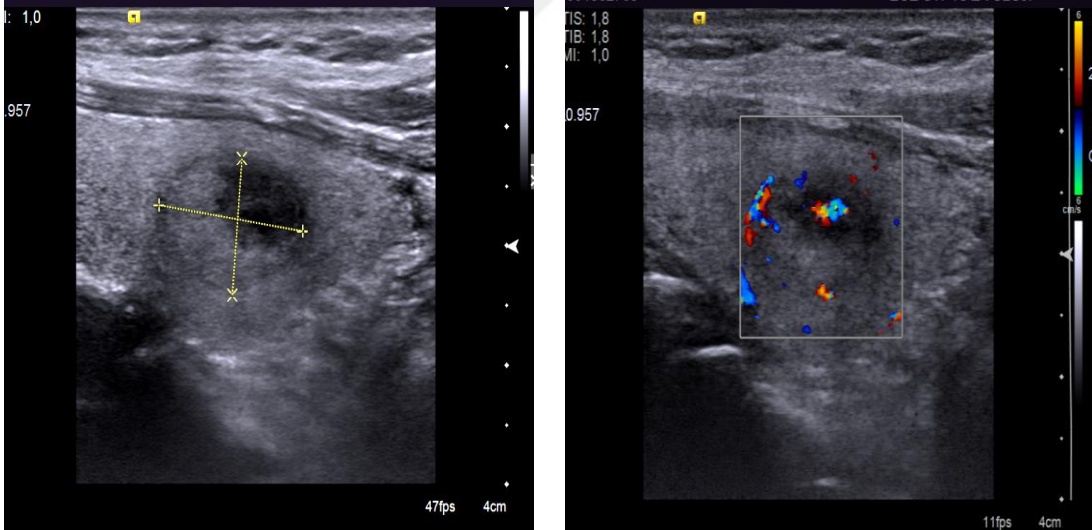
Şekil 3. 34 yaş kadın olgu. Sağ lobda izoeoik solid nodül TIRADS 3 kategorisinde değerlendirildi. Hipertiroidi nedeniyle opere edilen olgunun bu nodülünün histopatoloji sonucu benignite ile uyumludur.

OLGU 3:



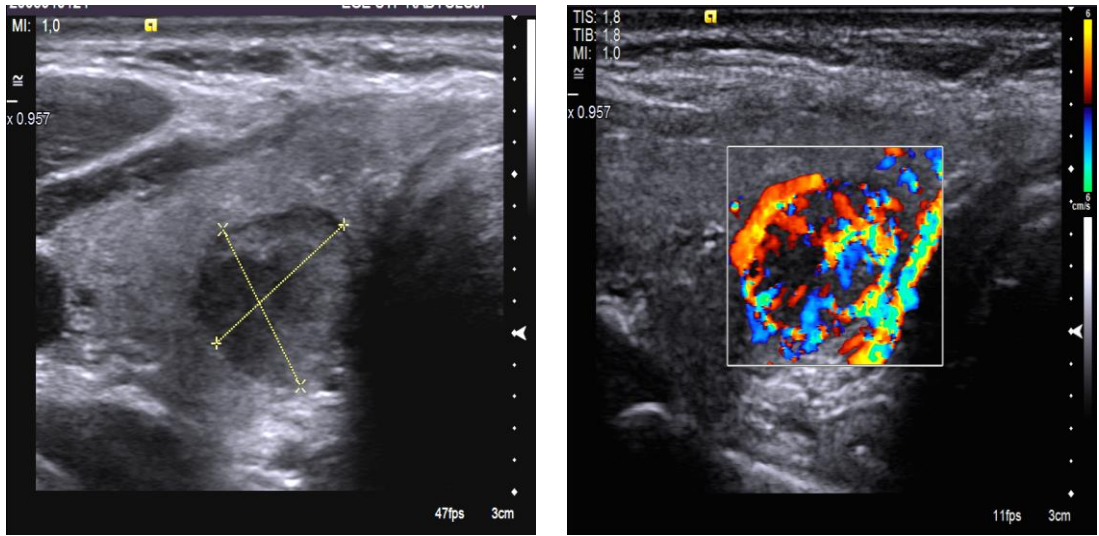
Şekil 4. 27 yaş kadın olgu.Sol lobda izoeoik solid ağırlıklı nodül TIRADS 3 kategorisinde değerlendirildi.Nodül histopatolojik değerlendirmede papiller karsinomun makrofoliküler varyantı tanısı almıştır.

OLGU 4:



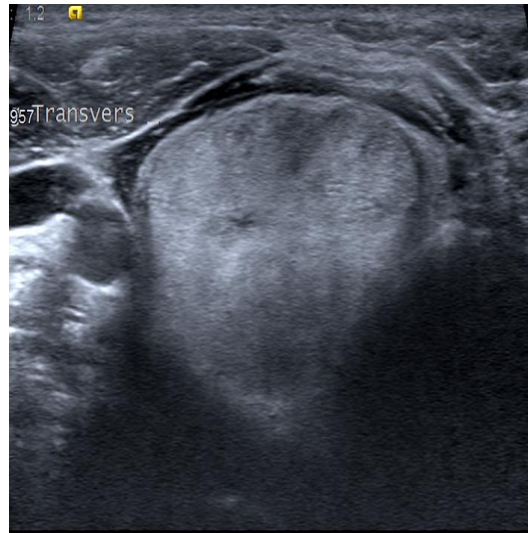
Şekil 5 ve 6. 63 yaş kadın olgu.Sağ lobda heterojen solid nodül.Nodül büyük oranda izoeoik izlenmesine karşın hipoeoik komponenti de bulunduğundan TIRADS 4a kategorisinde değerlendirildi.İİAB sonucunda benign tanı alan bu nodül ayrıca 40 aylık takipte boyutsal değişim göstermemiştir.

OLGU 5:



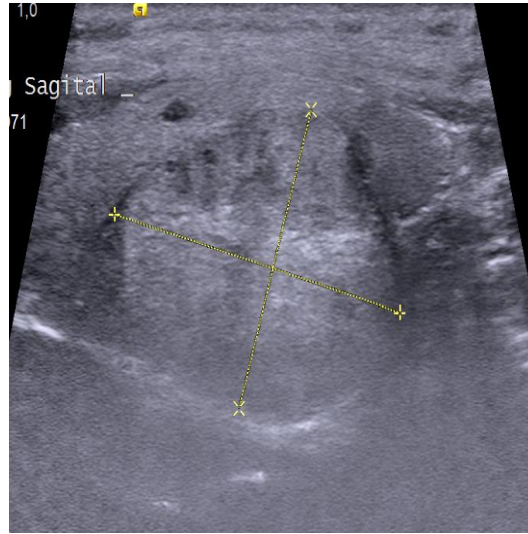
Şekil 7 ve 8. 51 yaş erkek olgu.Sol lobda hipoeoik solid nodül TIRADS 4A kategorisinde değerlendirildi.Lezyonda Doppler sonografide belirgin artmış internal vaskülarizasyon mevcuttu.Nodülün histopatolojik tanısı papiller karsinomun foliküler varyantı ile uyumlu olarak bildirildi.

OLGU 6:



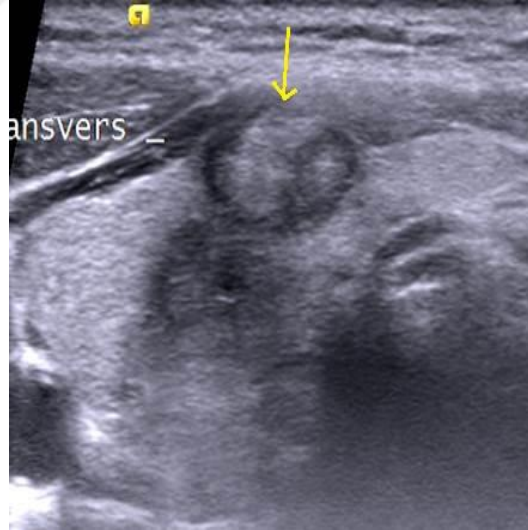
Şekil 9. 40 yaş erkek olgu. Sağ lobda hafif kenar lobülasyonu gösteren izoeoik solid nodül TIRADS 4B kategorisinde değerlendirildi.Nodül operasyon sonucunda folliküler nodüler hastalık ile benignite tanısı almıştır.

OLGU 7:



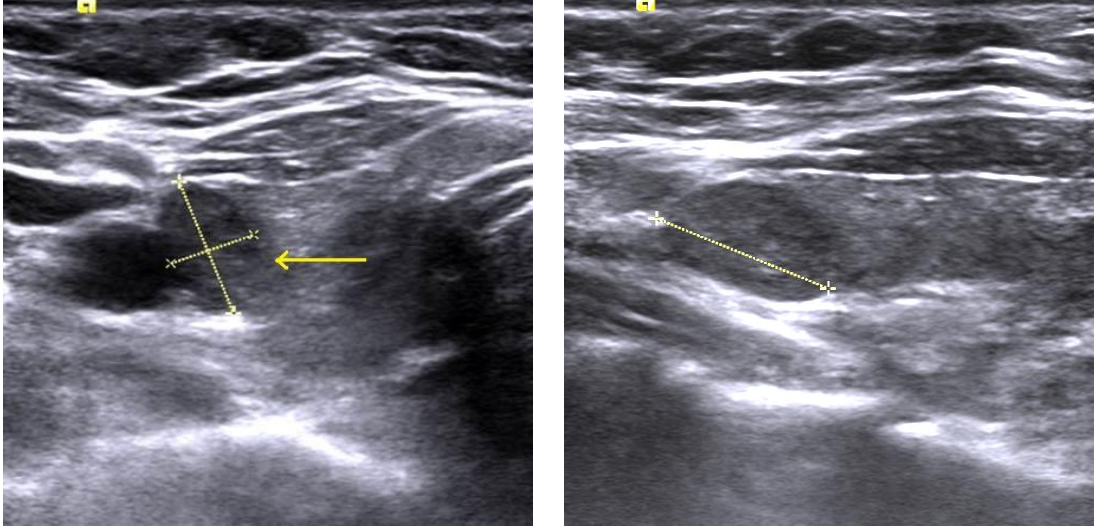
Şekil 10. 42 yaş erkek olgu. Sağ lobda hafif kenar lobülasyonu gösteren, küçük kistik alanları olan izoeoik solid nodül. TIRADS 4B kategorisinde değerlendirildi. Nodül operasyon sonucunda papiller karsinomun makrofoliküler varyant tanısını almıştır.

OLGU 8:



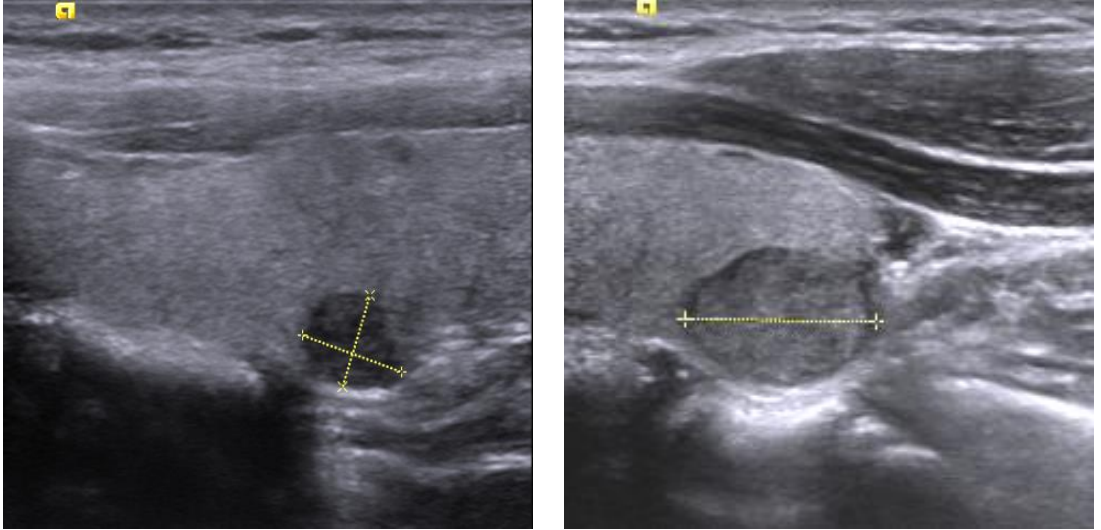
Şekil 11. 43 yaş kadın olgu. Sağ lobda kenar lobülasyonu (ok) ve kalın hipoeoik halosu olan izoeoik solid nodül. TIRADS 4B kategorisinde değerlendirildi. Nodül operasyon sonucunda papiller karsinom (klasik tip) tanısı almıştır.

OLGU 9:



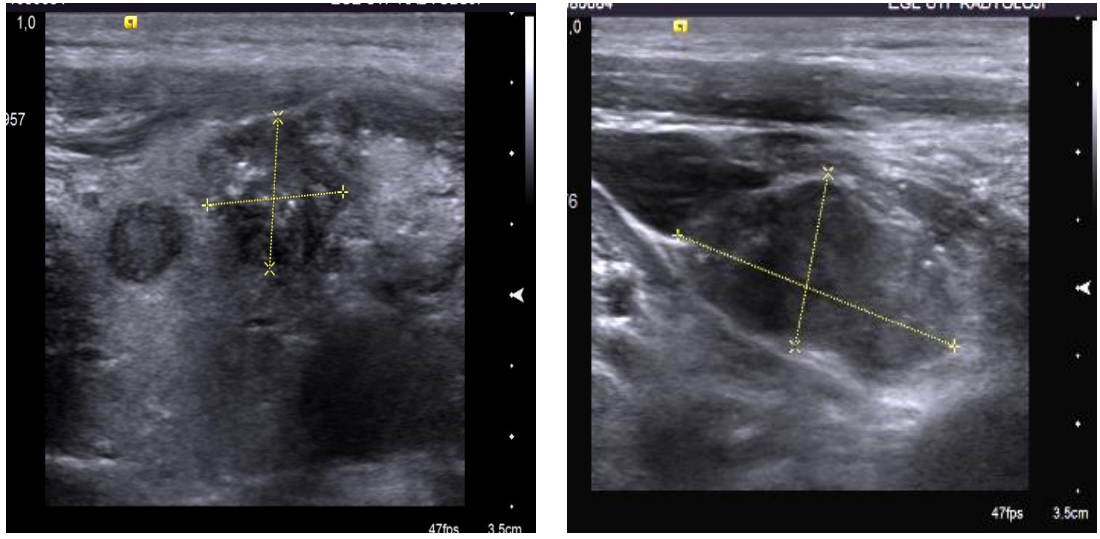
Şekil 12 ve 13. 49 yaş kadın olgu. Sağ lobda düzensiz kenarlı (ok), yüksekliği genişliğinden fazla, hipoekoik solid nodül.TIRADS 4C kategorisinde değerlendirildi. İİAB benign sitoloji olarak raporlanan nodülde, 44 aylık takip sürecinde boyut artışı saptanmadı.

OLGU 10:



Şekil 14 ve 15. 40 yaş kadın olgu. Sağ lobda düzensiz sınırlı, belirgin hipoekoik solid, sol lobda düzgün sınırlı, hafif hipoekoik solid nodüller.Sağ lob nodülü TIRADS 4C, sol lob nodülü ise TIRADS 4A kategorisinde değerlendirildi. Operasyon sonucunda sağ lob nodülü papiller karsinom, sol lob nodülü onkositik hücreli folliküler adenom tanısı almıştır.

OLGU 11:



Şekil 16 ve 17. 35 yaş erkek olgu.Sağ lob-isthmus bileşkesinde düzensiz sınırlı,belirgin hiperekoik,derinliği eninden büyük ve mikrokalsifikasyon içeren TIRADS 5 kategorisindeki nodül ve sağ juguler bölgedeki sonografik açıdan patolojik lenf bezi.Operasyon sonucu klasik tipte papiller karsinom olarak belirtilmiş olup ayrıca lenf bezi de metastatikti.

6. TARTIŞMA

Çalışmamız gösterdi ki, tiroid nodüllerinde şüpheli ultrasonografi bulgularının sayısı arttıkça malignite olasılığı artmaktadır ve kuşkulu özelliklerin sayısına dayanarak risk derecelendirmesi yapılabilir. Bu yaklaşım gereksiz İİAB'leri azaltabilir.

US'nin kullanımının yaygınlaşması ile asemptomatik hastalarda saptanan tiroid nodülü sayısı artmaktadır. Literatürde %50'ye varan oranlar bildirilmektedir (2-4). Tiroid nodüllerine klinik yaklaşımdaki zorluk, yaklaşık %5-15 oranında olan malign nodüllerin diğerlerinden ayırt edilmesidir (50). Bu amaçla en çok kullanılan yöntem olan İİAB invaziv bir işlemdir. Daha az İİAB ile daha fazla malign nodül saptama amacıyla, tiroid nodüllerinin malignite riskini değerlendirmeye yönelik skorlama sistemleri üzerine çalışmalar devam etmektedir. Bunlardan, "American Collage of Radiology" tarafından geliştirilen "Meme Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi (BIRADS)" skorlama sistemi model alınarak geliştirilen "TIRADS" risk derecelendirme sistemi, küçük değişiklik önerileri ile farklı araştırmacılar tarafından çalışmakta ve halen geliştirilmektedir.

Çalışmamızda hipoekojenite, belirgin hipoekojenite, düzensiz kenar, yüksekliğin genişlikten fazla olması ve mikrokalsifikasyon malignite kriterleri olarak kabul edilerek bir skorlama sistemi oluşturulmuştur (Şekil 1).

Çalışmamızda kuşkulu kabul edilen sonografik özelliklerin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri ve farklı çalışmalar ile karşılaştırılması Tablo 4 ve 5'te belirtilmiştir. Hipoekojenitenin malignite için duyarlılığı %37 olup literatüre göre düşük bulundu. Moon ve ark.'ın çalışmasında hipoekojenitenin istatistiksel analizinde tüm belirgin hipoekojen nodüller de bu gruba dahil edilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda hipoekojenite ve belirgin hipoekojenite ayrı ayrı ele alınmıştır. Çalışmamızdaki veriler benzer şekilde hesaplandığında hipoekojenitenin duyarlılığı %77 olmakta ve bu değer literatür ile uyumlu bulunmaktadır. Tablo 4'te yer alan diğer çalışmalarda ise belirgin hipoekojenite ayrı bir grup halinde değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda kenar düzensizliğinin duyarlılığı literatüre göre yüksek bulundu. Bu durum, çalışmamızda yer alan malign nodüller içinde, düzgün sınırlı olma eğiliminde olan, folliküler karsinom ve papiller karsinomun foliküler alt tipinin oranının düşük olması ile açıklanabilir. Tabloda belirtilen çalışmalarda düzensiz

kenar tanımına mikrolobüle ve spiküle kenar tanımlamaları dahil edilirken çalışmamızda, tamamında ya da bir bölümünde sınırları iyi tanımlanamayan ya da keskin açılanmalar, mikrolobülasyonlar ya da parankime doğru spikülasyonlar oluşturan nodüller düzensiz sınırlı kabul edildi. Bu geniş tanımlama çalışmamızdaki kenar düzensizliği kriterinin duyarlılığını arttıran ve özgüllüğünü literatürdeki aralığın alt sınırına çeken bir başka faktör olarak görülmektedir. Seo ve ark.nın 2015 yılında yaptığı çalışmada belirsiz kenar özelliğinin izoekoik nodüllerde benign sitoloji açısından anlamlı olduğu, hipoekoik nodüllerde ise malignite açısından güçlü bir özellik olmadığı vurgulanmıştır. İzoekoik nodülde periferik halo ve heterojen komponent olmadığında belirsiz kenarın nedeninin çevredeki normal tiroid parankiminden kaynaklandığı; hipoekoik nodüllerde ise bu görünümün genellikle fokal tiroidite ya da tümör infiltrasyonuna sekonder olduğu belirtilmiştir (86).

Çalışmamızda kötü sınırlı olarak değerlendirilen 42 nodülün 29'u hipo-belirgin hipoekoik, 13'ü izoekoik ya da hiperekoik idi. Kötü sınırlı hipo-belirgin hipoekoik 29 nodülün 14'ü (%48,2), izoekoik ve hiperekoik olan 13 nodülün 2'si (%15,3)malign idi. Kötü sınırlı nodüllerin ekojenitelere göre gruplanmasıyla malignite arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.084$).

Tablo 5. Kuşku Sonografik Bulguların Literatürde Yer Alan Çalışmalardaki İstatistik Verileri

		Rago et al. [79]	Papini et al. [51]	Kim et al. [57]	Moon et al. [80]	Trimboli et al. [81]	Bojunga et al. [82]	Zhang et al. [83]	EÜTF	Min- Max
Olgu sayısı		104	402	155	849	498	158	173	172	
Çalışma tipi		?	P	P	R	P	?	?	R	
Mikrokalsifikasyon	PÖD	56	33	71	78	87	25	62	81	25-87
	NÖD	77		80		81	94	85	89	77-94
Hipoekojenite	PÖD	34	11			38	21	52	25	11-34
	NÖD	78				87	92	99	85	78-99
Belirgin hipoekojenite	PÖD			68	80				57	68-80
	NÖD			74					88	
Kenar düzensizliği	PÖD			60	81	86	30		41	30-81
	NÖD			80		80	92		75	80-92
Derinliğin enden büyük olması	PÖD			67	77	82			35	67-82
	NÖD			75		77			85	75-77

Tablo 6. Kuşku Sonografik Bulguların Literatürde Yer Alan Çalışmalardaki İstatistik Verileri

		Rago et al. [79]	Papini et al. [51]	Kim et al. [57]	Moon et al. [80]	Trimboli et al. [81]	Bojunga et al. [82]	Zhang et al. [83]	EÜTF İzmir	Min-Max Bizimki hariç
Olgu sayısı		104	402	155	849	498	158	173	172	
Çalışma tipi		?	P	P	R	P	?	?	R	
Mikro kalsifikasyon	Duyarlılık	54	29	59	44	31	71	52	43	29-71
	Özgüllük	76	95	86	91	98	67	89	98	67-99
Hipoekojenite	Duyarlılık	67	87		87	72	62	98	37	67-98
	Özgüllük	49	43		58	60	65	46	77	43-87
Belirgin hipoekojenite	Duyarlılık			27	41				40	17-41
	Özgüllük			94	92				94	92-100
Kenar düzensizliği	Duyarlılık			55	48	25	52		60	25-55
	Özgüllük			83	92	99	81		82	81-99
Derinliğin enden büyük olması	Duyarlılık			33	40	14			20	14-76
	Özgüllük			93	91	99			92	60-99

2009'da Horvath ve ark. , 1,097 nodülü değerlendirdikleri çalışmalarında nodüllerin malignite riskini TIRADS 2,3,4a,4b ve 5 için sırasıyla % 0, %3,4 , %7, %27 ve %87 olarak saptamışlardır (22,23).

Aynı yıl, Park ve ark. (21) bir çalışmada İİAB yapılmış olan 1,694 hastayı retrospektif olarak değerlendirmişler ve istatistiksel analiz ile belirsiz ve mikrobüle kenar, genişlik en oranı, hipoekojenite, belirgin hipoekojenite, homojen iç yapı, solid içerik, mikrokalsifikasyon varlığı, perinodüler halo yokluğu ve kuşkulu lenf nodu varlığını malignite ile ilişkili bulmuşlar ve her bir nodülde bu özelliklerin varlığına göre malignite riskini hesaplamak için regresyon analizine dayanan karmaşık bir formül önermişlerdir. On iki parametre ve beş skordan oluşan bir skarlama sistemi geliştirmiş, skor 3 ve 4 için İİAB, skor 5 için cerrahi önermişlerdir. Her bir kuşkulu sonografik kriterin maligniteyi artırma riskleri arasında mikrokalsifikasyon en çok arttıran kriter olarak saptanmıştır (OR:7.13). Çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde riski en fazla arttıran kriter mikrokalsifikasyon olmuştur. Hem Horvath, hem de Park ve arkadaşları tarafından önerilen risk derecelendirme sistemleri, kompleks olmaları nedeniyle, günlük pratikte kullanılmaya uygun değildir. Çalışmamızda kullandığımız ve günlük pratiğe daha uygun olan skarlama sistemi ile farklı TIRADS skorlarında saptanan malignite oranları Horvath ve arkadaşlarının çalışmasında saptanan değerler ile uyumludur (Tablo 4).

2011'de Kwak ve ark. (72), Park ve ark. tarafından tasarlanan sistemi basitleştirdi. 298'i ameliyatla çıkarılan, > 10 mm'lik 275'i malign 1,658 nodülün dahil edildiği çok merkezli retrospektif çalışmada, şüpheli US bulgusu sayısının malignite riskini tahmin etmek için kullanılabileceğini ileri sürdüler. Bu çalışmada malignite riski oranları TIRADS 2, 3, 4a, 4b, 4c ve 5 için sırasıyla %0, %1,7, %3,3, %9,2, %45 ve %87,5 bulunmuştur. Çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada solid komponent varlığı ve hipoekojenite de malignite kriteri olarak kabul edilmiştir ve benign ve olası benign olarak tanımlanan TIRADS 2 ve 3 nodüllerde malignite oranı çalışmamıza göre daha düşük bulunmuştur. Ancak, nodüllerin kategorilere göre dağılımı ve bu skarlama sisteminin İİAB'leri ne oranda azaltacağına değinilmemiştir. Bu çalışmada malignite riskini en çok arttıran kriter kenar düzensizliği olarak saptanmıştır (OR: 15,36). Çalışmamızda ise kenar düzensizliği üçüncü en yüksek risk artışı sağlayan kriterdi (OR: 6,69). Bu farklılık Kwak ve ark. 'ın çalışmasındaki nodüllerin % 98'den fazlasının papiller ve kötü diferansiye karsinom olması ile açıklanabilir. Çalışmamızdaki malign nodüllerde papiller karsinom saptanma oranı

%90 idi. Bu çalışmada saptanan tahminlenen olasılık ve malignite riski değerleri, kuşkulu sonografik kriter sayısı ile artmakta idi. Çalışmamızda da bu çalışma ile uyumlu tahminlenen olasılık ve malignite riski değerleri bulundu. Maksimum çapı 1 cm'nin altındaki nodüllerin dahil edilmemiş olması ve farklı bir malignite ihtimaline rağmen her bir şüpheli US bulgusuna, aynı ağırlık verilmesi bu çalışmanın limitasyonları olarak görülmektedir. İkinci limitasyon çalışmamız için de geçerlidir.

Bu limitasyonların üstesinden gelmek için, 2013 yılında Kwak ve ark. (73) her bir şüpheli US bulgusuna, Odds oranına göre bir puanlama yaparak yeni bir model önerdi. Bu modelde nodüller içerdikleri şüpheli bulgulara göre 0 ile 14 arasında bir skor almaktaydı. Bu çalışmada hesaplanan toplam skorla (her skorun toplamı) paralel olarak tiroid nodüllerinde malignite riskinin arttığı gösterildi.

Russ ve ark. 2014 ve 2016 yılında TIRADS ile ilgili çalışmalar yayınlamışlardır (74,75). 2016 yılındaki çalışmada, nodülde elastografide yüksek sertlik bulgusunun saptanması da kuşkulu kriter olarak kabul edildi. Bu çalışmada kuşkulu nodüllerden düşük riskli olan düzgün sınırlı hipoekoik nodüller 4a kategorisine alınırken; diğer 1 veya 2 kuşkulu kriter içeren nodüller 4b kategorisinde kabul edildi. Bu çalışmada Kwak ve ark. nın çalışmasında yer alan 3 ve 4 kuşkulu kriter içeren 4c kategorisi bulunmamakta olup bunun yerine 3 ve daha fazla kuşkulu kriter içeren tüm nodüller TIRADS 5 kategorisinde kabul edilmiştir. Bu çalışmada biyopsi endikasyonları için nodüllerin boyutunun da dikkate alınması önerilmiş olup 1 cm'nin üzerindeki tüm TIRADS 4a,4b ve 5 kategorisindeki nodüllere biyopsi önerilirken; TIRADS 2 ve 3 için 2 cm ve üzeri nodüller ile bası semptomu oluşturan nodüllere biyopsi önerilmiştir. Bir cm'nin altındaki nodüller için ise olgunun risk düzeyinin belirlenmesi ve buna göre karar verilmesi önerilmiştir.

Çalışmamızda nodüllerin hangi TIRADS skorundan itibaren doku tanısı gerekliliği, üç ayrı cut-off değeri belirlenerek incelenmiştir. TIRADS 4b ve daha yüksek TIRADS skorlu tüm nodüller dahil edildiğinde 57 (%33,1) nodüle İİAB gerekirken bu cut-off değerinin duyarlılık, ve negatif öngörü değeri yüzdeleri sırasıyla %76,7 ve %93,9 olarak hesaplandı. Bu gruba TIRADS 4a nodüllerin de eklenmesiyle toplam 84 (%48,8) nodüle İİAB gerekirken bu cut-off değerinde duyarlılık %90'a negatif öngörü değeri ise %96,6'ya yükseldi. TIRADS 3 nodüllerden biyopsi için birçok kılavuzda (42) yer alan 1,5 cm ve üzeri boyutlu nodüller dahil edildiğinde ise 140 nodüle (%81,4) İİAB gerekiyordu. Bu cut-off değerinin duyarlılık, ve negatif öngörü değeri yüzdeleri sırasıyla %100 ve %100

olarak hesaplandı. İki cm ve üzeri TIRADS 3 nodüller biyopsiye dahil edildiğinde ise aynı duyarlılık ve negatif öngörü değerleri saptanırken toplam 127 nodüle (%73,8) İİAB gerekecekti. Çalışmamızda TIRADS 3 kategorisinde yer alıp malignite tanısı almış 3 nodülün boyutları sırasıyla 20mm, 37mm ve 65 mm ölçüldü.

2016 yılında KTA tarafından yapılan ve K-TIRADS sisteminin oluşturulduğu çalışmada 2000 tiroid nodülü retrospektif olarak değerlendirilmiş olup benign sonografik özellik gösteren nodüller kategori 2, izo ya da hiperekoik nodüllerden kuşkulu sonografik bulgu içermeyen kategori 3, kuşkulu sonografik bulgu içeren izo ya da hiperekoik nodüller ile kuşkulu sonografik bulgu içermeyen hipoekoik nodüller kategori 4, kuşkulu sonografik bulgu içeren hipoekoik nodül ise kategori 5 olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada kategori 4 ve 5'in malignite açısından duyarlılık ve negatif öngörü değerleri sırasıyla %80.8 ve %92.6 olurken 1.5 cm ve üzeri kategori 3 nodüllerin eklenmesiyle bu oranların sırasıyla %94.5 ve %94.3'e yükseldiği belirtilmiştir (79).

Horvath ve ark. 2016 yılında yaptıkları çalışmada TIRADS 4b ve üzerindeki nodüllerin malignite açısından duyarlılık ve negatif öngörü değerlerinin yüzdelerini sırasıyla %99,3 ve %98,9 olarak saptarken TIRADS 4a nodüllerin de eklenmesiyle bu oranlar sırasıyla %99,6 ve %99,4'e yükselmekteydi. Ancak bu çalışmada TIRADS 3 nodüller eklendiğindeki duyarlılık ve negatif öngörü değerleri açısından herhangi bir veri bulunmamaktadır (87).

Çalışmamızda da, literatürde bildirildiği gibi, nodüllerin en büyük bölümü olası benign olarak tanımlanan TIRADS 3 kategorisinde yer almıştır. Çalışmamızda TIRADS 3 malignite oranı %3.66 olup literatürdeki değer aralığı ile uyumludur. Farklı çalışmalarda bu kategoride malignite oranı %1.5-7.3. arasında bildirilmektedir. Kwak ve ark. 2011 yılındaki çalışmasında % 1.5, 2013 yılındaki çalışmasında ise % 7.3 bulunmuştur. Russ ve ark. 2014 çalışmasında bu oran % 6.69 bulunmuştur (72,74).

TIRADS risk derecelendirme sisteminin en önemli dezavantajı, TIRADS 3 kategorisindeki benign ve malign nodüllerin sonografik olarak ayrılamamasıdır. Bu grubun tamamına İİAB yapılması ile, çok düşük orandaki malign nodüllerin saptanmasına karşılık gereksiz İİAB oranı çok artmaktadır. Bu grup nodüllerde İİAB önerirken genellikle nodül boyutu dikkate alınmaktadır. Çalışmamızda nodüllerin 82'si (% 47,6) TIRADS 3 kategorisinde idi. Bu sınıfta malignite oranı %3.66 bulundu. Malign nodüllerden 1'i papiller karsinomun onkositik varyantı iken diğer 2

nodül papiller karsinomun foliküler varyantı şeklinde rapor edildi. Papiller kanserin foliküler varyant alt tipindeki nodüller kapsüllü olabilir ve TIRADS 3 olarak sınıflandırılabilir. Bu olası tanı açısından bu nodüllerde tanımlanan kalın hipoekoik kapsül ve Doppler sonografide tipik araba tekerleği tarzında vaskülarizasyon varlığı aranabilir ve bu bulguları içeren nodüllere İİAB uygulanabilir (88). Çalışmamız retrospektif olup tüm nodüllerde Doppler sonografi bulguları olmadığından bu bulguların katkısı test edilememiştir. Ayrıca TIRADS 3 kategorisindeki malign nodül sayısı az olduğu için bu grup içinde benign-malign ayırımına katkısı olacak daha ileri bir değerlendirme yapılamamıştır.

Bu konudaki bir diğer çalışmada 2017 yılında Park ve ark. büyük oranda K-TIRADS 3 ve 4 kategorisinde değerlendirilen folliküler neoplastik nodülleri incelemiştir. Bu çalışmada kuşkulu sonografik kriterlerden yalnızca kenar düzensizliği ile malignite arasında anlamlı ilişki saptanmış olup K-TIRADS ın folliküler neoplastik nodüllerin benign-malign ayırımında kullanışlı olmadığı bildirilmiştir (89).

TIRADS 3 kategorisindeki nodüllerde benign-malign ayırımına katkısı olabilecek bir diğer yöntem US-Elastografidir. Elastografinin TIRADS ile birlikteliği açısından Jie Xue ve ark.nın 2016 tarihli çalışmasında TIRADS ın tek başına sensitivite ve negatif öngörü değerleri sırasıyla %76.4 ve %88.9 iken elastografinin eklenmesiyle bu oranlar sırasıyla %93 ve %96.7'ye yükselmiştir (90). Çalışmamızın retrospektif olması ve tüm hastalarda elastografi görüntülerinin olmaması nedeniyle elastografi skorlamaya dahil edilmemiştir.

Malign nodül oranının genel popülasyondaki tiroid nodüllerinin malignite oranına göre yüksek olması çalışmamızın limitasyonlarıdır. Genel popülasyonda aynı kuşkulu kriterlerin malignite riski daha farklı olabilir. Pür kistik nodüllerin çalışmamıza dahil edilmemesi, spongiform nodüllerin dışında kalan TIRADS 2 nodüllerin değerlendirilmesini ve solid komponente sahip olmanın malignite üzerindeki etkisinin değerlendirilmesini engellemiştir. Ayrıca bu durum malign nodül oranının da yüksek olmasına neden olmuştur.

Yüz altı olguda benign tanısı İİAB ile koyulmuştur. Tiroid İİAB'nin yalancı negatif oranı %1-11 dir. İİAB ile tanı alan bu olgularda yalancı negatif olasılığını azaltmak amacıyla ikinci İİAB ile benign tanı almış olma ya da 6 aylık ultrasonografi takibi şartı aranmıştır. Ancak bu takip süresi yetersiz olabilir ve bu nodüllerde malignite olasılığı tam olarak dışlanamaz.

Çalışmamızda incelenen tüm nodüllerde Doppler sonografi ve elastografi bulguları bulunmadığından nodüller bu açıdan değerlendirilememiş olup bazı çalışmalarda kullanılan bu kuşkulu kriterlerin etkinliği hesaplanamamıştır. Çalışmamız retrospektif özelliktedir. Bu durum net bir tanımlanması bulunmayan “kenar düzensizliği” kuşkulu kriterinin değerlendirilmesinde güçlükler oluşturmuştur. Özellikle yalnızca küçük bir bölümünde mikrobülasyonlar ve sınırlarının net seçilemediği nodüllerin değerlendirilmesi ve yorumlanması güçleşmiştir.

Gözlemciler arasındaki uyumun değerlendirilmemiş olması da çalışmamızın bir diğer limitasyonudur.



7. SONUÇ

Kuşkulu sonografik bulguların sayısına dayanan TIRADS skorlama sistemi tiroid nodüllerine yaklaşımda, nodüllerin malignite riskinin öngörüsünde ve İİAB kararının verilmesinde etkili bir skorlama sistemidir. Farklı düzeyde deneyim sahibi uygulayıcılar tarafında günlük pratikte daha yaygın ve aynı etkinlikte uygulanabilmesi için kuşkulu sonografik kriterlerin net olarak tanımlanması önemlidir. Nodüllerin önemli bir grubunu oluşturan, buna karşılık malignite riski düşük olan TIRADS 3 nodüllerin benign-malign ayrımında kullanılabilecek ek bulguların saptanabilmesi, özellikle bu grup nodüllerde US-elastografi ve Doppler ultrasonografinin katkısının ortaya konabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kategorilerin net tanımlanması ve her bir kategoride malignite riskinin net olarak ortaya konması, klinisyenler arası iletişime ve risk derecesine göre nodüllerde izlenecek yolun standardize edilmesine katkıda bulunabilir ve gereksiz invaziv işlemleri azaltabilir.

8. KAYNAKLAR

1. Şengöz T, Çubuk R, Kaya H, Arıbal E. Tiroid nodüllerinde ultrason rehberliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi. Marmara Üniversitesi Radyoloji AD, Maltepe Üniversitesi Radyoloji AD, Marmara Üniversitesi Patoloji AD-İstanbul. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2009;11(2):26-32.
2. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentelomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. Arch Intern Med. 1994;154:1838-1840.
3. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. Radiology 1991;181(3):683-87.
4. Cai XJ, Valiyaparambath N, Nixon P, Waghorn A, Giles T, Helliwell T. Ultrasoundguided fine needle aspiration cytology in the diagnosis and management of thyroid nodules. Cytopathology. 2006;17:251-256.
5. Aslan A, Arıbal ME, Güllüoğlu BM. Tiroid insidentalomalarına rasyonel yaklaşım: ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisinin yeri. Endokrinolojide Diyalog 2007;4:185-196.
6. Howlett DC, Speirs A. The thyroid incidentaloma ignore or investigate? J Ultrasound Med 2007;26(10):1367-71.
7. Gharib H, Papini E, Valcavi R, et al. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract 2006;12(1):63-102.
8. Screaton NJ, Berman LH, John W, Grant JW. US-guided Core-needle biopsy of the thyroid gland. Radiology 2003;226(3):827-832.
9. Rausch P, Nowels K, Jeffrey RB Jr. Ultrasonographically guided thyroid biopsy: a review with emphasis on technique. J Ultrasound Med 2001;20(1):79-85.
10. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. Radiology 2005;237(3):794-800.
11. Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, et al. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. J Ultrasound Med 1998;17(8):487-96.

12. Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kresnik E, et al. Value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in an endemic goitre area. *Eur J Nucl Med* 2000;27(1):62-9.
13. Baier ND, Hahn PF, Gervais DA, et al. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: experience in a cohort of 944 patients. *Am J Roentgenol* 2009;193(4):1175–79.
14. Izquierdo R, Arekat MR, Knudson PE, et al. Comparison of palpation-guided versus ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules in an outpatient endocrinology practice. *Endocr Pract* 2006;12(6):609–14.
15. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993;118(4):282-89.
16. Rubaltelli L, Corradin S, Dorigo A, et al. Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastosonography. *Ultraschall Med* 2009;30(2):175-79.
17. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ. Thyroid aspiration cytology: current status. *CA Cancer J Clin* 2009;59(2):99-110.
18. Lou S, Kim E, Dighe M, Kim Y. Thyroid nodule classification using Ultrasound elastography via linear discriminant analysis. *Ultrasonics* 2011;51(4):425-31.
19. Tonacchera M, Pinchera A, Vitti P. Assessment of nodular goitre. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(1):51-61.
20. Raab SS, Grzybicki DM, Sudilovsky, Balassanian R, Janosky JE, Vrbic CM. Effectiveness of Toyota process redesign in reducing thyroid gland fine-needle aspiration error. *Am J Clin Pathol* 2006;126(4):585-92.
21. Park JY, Lee HJ, Jang HW, et al. A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009; 19 (11): 1257 – 1264.
22. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (5): 1748 – 1751.
23. American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system, breast imaging atlas. 4th ed. Reston, Va : American College of Radiology, 2003.
24. Solbiati L, Charboneau JW, Osti V, James EM, Hay ID. The thyroid gland. In: Rumack MC, Wilson SR, Charboneau JW, editors. *Diagnostic Ultrasound*. 3rd ed. Missouri:Elsevier Mosby, 2005;735-70.

25. Ahuja A. Thyroid and parathyroids. In: Ahuja A and Evans R, editors. Practical head and neck ultrasound. London: Greenwich medical media limited, 2000;35-64.
26. Erol Ç. İç Hastalıkları. 1. Baskı. İstanbul: Nobel, 2008;3703-37.
27. Burns DK, Kumar V. Endokrin sistem. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Temel patoloji. Çeviri editörü:Çevikbaş U. 6. baskı. İstanbul:Nobel, 2000;643-53.
28. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E. Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? J Ultrasound Med 2003;22(2):127-31.
29. Tambouret R, Szyfelbein WM, Pitman MB. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. Cancer 1999;87(5):299-305.
30. Redman R, Zalaznick H, Mazzaferri EL, Massoll NA. The impact of assessing specimen adequacy and number of needle passes for fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Thyroid 2006;16(1):55-60.
31. Köseoğlu R.D, Filiz NO. The Oncocytic Variant of Papillary Thyroid Carcinoma Turk J Med Sci 2006;36(6):387-392.
32. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary Thyroid Carcinoma Variants Head and Neck Pathol 2011;5:51–56.
33. Koloğlu S. Endokrinoloji temel ve klinik. 2.baskı. Ankara:Medical Network&Nobel, 2005;155-283.
34. Cornett WR, Sharma AK, Day TA, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: an overview. Curr Oncol Rep 2007;9(2):152-8.
35. Pasiaka JL. Anaplastic thyroid cancer. Curr Opin Oncol 2003;15(1):78-83.
36. Miller BS, Gauger PG. Thyroid lymphoma arising from Hashimoto's thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(10):3711-2.
37. Widder S, Pasiaka JL. Primary thyroid lymphomas. Curr Treat Options Oncol 2004;5(4):307-13.
38. Kim AY, Park SB, Choi HS, Hwang JC. Isolated thyroid metastasis from renal cell carcinoma. J Ultrasound Med 2007;26(12):1799-802.
39. Türker H, Karakurt Z, Karahanlı E, Ocaklı B, Aksoy F. Lung metastasis to the thyroid gland: A case report. Turkish Respiratory Journal 2000;1(1):65-7.
40. İşgör A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1.baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000

41. Radecki PD, Arger PH, Arenson RL, et al. Thyroid imaging: comparison of high-resolution real-time ultrasound and computed tomography. *Radiology* 1984;153(1):145-7.
42. NCI Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference, 29.02.2008: The Final Draft of the Review and Conclusions Document, <http://thyroidfna.cancer.gov/pages/conclusions>
43. Kim MJ, Kim EK, Park SI, et al. US-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: indications, techniques, results. *Radiographics* 2008;28(7):1869-86.
44. Cesur M, Corapcioglu D, Bulut S, et al. Comparison of palpation-guided fine-needle aspiration biopsy to ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of thyroid nodules. *Thyroid* 2006;16(6):555-61.
45. Titton RL, Gervais DA, Boland GW, Maher MM, Mueller PR. Sonography and sonographically guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland: indications and techniques, pearls and pitfalls. *Am J Roentgenol* 2003;181(1):267-71.
46. Tangpricha V, Chen BJ, Swan NC, Sweeney AT, de las Morenas A, Safer JD. Twentyone-gauge needles provide more cellular samples than twenty-five-gauge needles in fineneedle aspiration biopsy of the thyroid but may not provide increased diagnostic accuracy. *Thyroid* 2001;11(10) 973-6. 78
47. Hamaker RA, Moriarty AT, Hamaker RC. Fine-needle biopsy techniques of aspiration versus capillary in head and neck masses. *Laryngoscope* 1995;105 (12 Pt 1):1311-4.
48. Özbek S. Boyun bölgesinde ultrasonografi. Akan H, ed. Baş ve boyun radyolojisi. 1. Baskı Ankara: Medical&Nobel, 2008;463-515.
49. Park, Yun Joo, et al. "Thyroid nodules with macrocalcification: sonographic findings predictive of malignancy." *Yonsei medical journal* 55.2 (2014): 339-344.
50. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3411-7.
51. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):1941-6.

52. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003;24(1):102–32.
53. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351(17):1764–71.
54. Ross DS. Nonpalpable thyroid nodules – managing an epidemic. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):1938–40.
55. Bakhshaei M, Davoudi Y, Mehrabi M, et al. Vascular pattern and spectral parameters of power Doppler ultrasound as predictors of malignancy risk in thyroid nodules. *Laryngoscope* 2008;118(12):2182–6.
56. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM* 2007;100(1):29–35.
57. Kim EK, Park CS, Chung WY, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *Am J Roentgenol* 2002;178(3):687–91.
58. Cappelli C, Pirola I, Cumetti D, 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.
59. Appetecchia M, Solivetti FM. The association of colour flow Doppler sonography and conventional ultrasonography improves the diagnosis of thyroid carcinoma. *Horm Res* 2006;66(5):249–56.
60. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, et al. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol* 2006;155(1):27–31.
61. Brunese L, Romeo A, Iorio S, et al. A new marker for diagnosis of thyroid papillary cancer. B-flow twinkling sign. *J Ultrasound Med* 2008;27(8):1187–94.
62. Ophir J, Kallel F, Varghese T, et al. Elastography. Optical and acoustical imaging of biological media 2001;4:1193–212.
63. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991;13:111–134.
64. Luo J, Ying K, Bai J. Elasticity reconstruction for ultrasound elastography using a radial compression: an inverse approach. *Ultrasonics* 2006;44:95–8.
65. Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. *Ultrasound Q* 2007;23(4):255–68.

66. American Academy of Family Physicians. Risk-stratified care management: practice management [Internet] Leadwood, KS: AAFP, [cited 2015 May 3].
67. Sosa JA, Hanna JW, Robinson KA, Lanman RB. Increases in thyroid nodule fine-needle aspirations, operations, and diagnoses of thyroid cancer in the United States. *Surgery* 2013;154:1420–1426.
68. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: thyroid cancer [Internet] Bethesda, MD: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, [cited 2015 May 3].
69. Reading CC, Charboneau JW, Hay ID, Sebo TJ. Sonography of thyroid nodules: a "classic pattern" diagnostic approach. *Ultrasound Q* 2005;21:157–165.
70. Tae HJ, Lim DJ, Baek KH, Park WC, Lee YS, Choi JE, et al. Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules. *Thyroid* 2007;17:461–466.
71. 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;17:1269–1276.
72. 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;260:892–899.
73. Kwak JY, Jung I, Baek JH, Baek SM, Choi N, Choi YJ, et al. Image reporting and characterization system for ultrasound features of thyroid nodules: multicentric Korean retrospective study. *Korean J Radiol* 2013;14:110–117.
74. Russ, Gilles, et al. "Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup." *European thyroid journal* 3.3 (2014): 154-163.
75. Russ, Gilles. "Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections." *Ultrasonography* 35.1 (2016): 25.
76. Sánchez, J. Fernández. "TI-RADS classification of thyroid nodules based on a score modified according to ultrasound criteria for malignancy." *Rev. Argent. Radiol.* 78.3 (2014): 138-148.
77. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer [Internet] British Thyroid Association, 2014. [cited 2015 May 3]. Available from: http://www.british-thyroidassociation.org/Guidelines/Docs/BTA_DTC_guidlines.pdf.

78. Haugen B. Oral communication [Internet] Falls Church, VA: American Thyroid Association, [cited 2015 May 3]. Available from: <http://www.thyroid.org/members-only/member11resources/atadraft-guidelines/>
79. Na, Dong Gyu, et al. "Thyroid imaging reporting and data system risk stratification of thyroid nodules: categorization based on solidity and echogenicity." *Thyroid* 26.4 (2016): 562-572.
80. Russ, Gilles, et al. "European Thyroid Association Guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS." *European thyroid journal* 6.5 (2017): 225-237.
81. Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, Viacava P, Bogazzi F, Martino E, Pinchera A: Role of conventional ultrasonography and color flow-Doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 41–46.
82. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, Kim J, Kim HS, Byun JS, Lee DH: Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation – multicenter retrospective study. *Radiology* 2008; 247: 762–770.
83. Trimboli P, Guglielmi R, Monti S, Misischi I, Graziano F, Nasrollah N, Amendola S, Morgante SN, Deiana MG, Valabrega S, et al: Ultrasound sensitivity for thyroid malignancy is increased by real-time elastography: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4524–4530
84. Bojunga J, Dauth N, Berner C, Meyer G, Holzer K, Voelkl L, Herrmann E, Schroeter H, Zeuzem S, Friedrich-Rust M: Acoustic radiation force impulse imaging for differentiation of thyroid nodules. *PLoS One* 2012; 7: 1–8.
85. Zhang YF, Xu HX, He Y, Liu C, Guo LH, Liu LN, Xu JM: Virtual touch tissue quantification of acoustic radiation force impulse: a new ultrasound elastic imaging in the diagnosis of thyroid nodules. *PLoS One* 2012; 7: 1–8.
86. Seo, Hyobin, et al. "Ultrasound-based risk stratification for malignancy in thyroid nodules: a four-tier categorization system." *European radiology* 25.7 (2015): 2153-2162.
87. Horvath, Eleonora, et al. "Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) classification: results in surgically resected thyroid nodules." *European radiology* 27.6 (2017): 2619-2628.

88. Öztürk, Tülay, et al. "Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: Gray-scale and Doppler sonographic features."
89. Park, Jung Won, et al. "Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System features of follicular thyroid adenoma and carcinoma: a single-center study." *Ultrasonography* (2017).
90. Xue, Jie, et al. "The diagnostic value of combination of TI-RADS and ultrasound elastography in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules." *Clinical imaging* 40.5 (2016): 913-916.

