



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**TİROİD PAPİLLER KARSİNOMLARINDA TANISAL
UYGULAMALARIN RETROSPEKTİF KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Alican GÜREŞİN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. Nihat Zafer UTKAN

KOCAELİ 2021



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**TİROİD PAPİLLER KARSİNOMLARINDA TANISAL
UYGULAMALARIN RETROSPEKTİF KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Alican GÜREŞİN

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Nihat Zafer UTKAN
ANABİLİM DALI BAŞKANI: Prof. Dr. Nihat Zafer UTKAN

Etik Kurul Onay Tarihi: 23/01/2020

Proje No: KÜ GOKAEK 2020/23

ÖNSÖZ

Hayat tecrübelerini benimle paylaşan ve tezimin oluşmasında çok büyük emeği olan Prof. Dr. Nihat Zafer UTKAN'a

Asistanlığımın en başından beri mesleki ve kişisel olarak bana her zaman yardım eden ve yol gösteren; akademisyenliğinin yanında abilikte yapan Dr. Öğretim Üyesi Sertaç Ata GÜLER'e,

Asistanlık dönemim boyunca ailemden çok gördüğüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Asistanlık sürecimde mesleki olarak bana emek veren Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Çalışmamın istatistiksel analizlerinde katkıda bulunan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Canan BAYDEMİR'e,

Her türlü koşulda bana güvenen, yanımda olduklarını hep hissettiğim canım aileme,

Onu tanıdıktan sonra hayata bambaşka bakmamı sağlayan, zorluklara karşı birlikte göğüs gerdiğimiz, çok sevdiğim hayat arkadaşım Dr. İpek Duygu VURAL GÜREŞİN'e teşekkür ederim.

Alican GÜREŞİN

ÖZET

European Thyroid Imaging and Reporting Data System (EU-TIRADS) ve Bethesda Sınıflama Sistemi'nin tiroid nodülü yönetiminde klinik faydaları postoperatif sonuçlara göre değerlendirildi. Ameliyat edilen ve çalışma kriterlerine uyan 197 nodül retrospektif olarak incelendi. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) her biri için sadece bir kez yapıldı. EU-TIRADS 1 ve Bethesda kategori 1 dahil edilmedi. Nodüller benign (EU-TIRADS 2, 3; Bethesda kategori 2) ve malign (EU-TIRADS 4, 5; Bethesda kategori 3, 4, 5) olarak tanımlandı.

Çalışmanın sonucunda EU-TIRADS, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde güvenilirdir. EU-TIRADS'ın diğer risk sınıflandırma sistemlerine kıyasla yüksek İİAB eşiği, nodüllere gereksiz müdahaleyi azaltmaktadır. Ayrıca tanı sonuçları, Bethesda Sınıflama Sistemi'nin tiroid sitolojisi için geçerli bir kılavuz olduğunu gösterdi.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Bethesda, EU-TIRADS, ince iğne aspirasyon biopsisi, tiroid nodülü

SUMMARY

The clinical utility of European Thyroid Imaging and Reporting Data System (EU-TIRADS) and The Bethesda Classification System in thyroid nodule management was assessed according to postoperative results. 197 nodules that underwent surgery and matched the criteria of the study were analyzed retrospectively. Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) was carried out only once for each. EU-TIRADS 1 and Bethesda category 1 were not included. Nodules were defined as benign (EU-TIRADS 2, 3; Bethesda category 2) and malignant (EU-TIRADS 4, 5; Bethesda category 3, 4, 5).

As a result of the study, EU-TIRADS is reliable in the evaluation of thyroid nodules. The high FNAB threshold of EU-TIRADS compared to other risk stratification systems reduces unnecessary intervention to nodules. Besides, the diagnostic results showed that The Bethesda Classification System indicates valid guideline for thyroid cytology.

KEY WORDS: Bethesda, EU-TIRADS, fine-needle aspiration biopsy, thyroid nodule

KISALTMALAR

USG	: Ultrasonografi
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biopsisi
ETA	: European Thyroid Association
EU-TIRADS	: European Thyroid Imaging and Reporting Data System
T4	: Levotiroksin
T3	: Triiodotironin
MIT	: Monoiyodotirozin
DIT	: Diiodotirozin
TRH	: Tirotropin Relasing Hormon
TSH	: Tiroid Stimule edici Hormon
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
PET BT	: Pozitron Emisyon Tomografi
IGF-1	: İnsülin like Growth Faktör-1
MEN 2A	: Multipl Endokrin Neoplazi 2A
MEN 2B	: Multipl Endokrin Neoplazi 2B
PTK	: Papiller Tiroid Karsinomu
FTK	: Foliküler Tiroid Karsinomu
MTK	: Medüller Tiroid Karsinomu
ATK	: Anaplastik Tiroid Karsinomu
TPO	: Tiroid Peroksidaz
ATA	: American Thyroid Association
AUS	: Önemi Belirsiz Atipi
FLUS	: Önemi Belirsiz Foliküler Lezyon
FN	: Folliküler Neoplazi
SFN	: Folliküler Neoplazi Şüphesi
BTA	: British Thyroid Association
ACR	: American Collage of Radiology
AACE	: American Association of Clinical Endocrinologists
ROC	: Receiver Operating Characteristic

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	Error! Bookmark not defined.
SUMMARY	Error! Bookmark not defined.
KISALTMALAR	Error! Bookmark not defined.
1. GİRİŞ VE AMAÇ	Error! Bookmark not defined.
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tiroid	2
2.1.1. Tiroidde cerrahi yaklaşımın tarihçesi	2
2.1.2. Tiroid Anatomisi	2
2.1.3. Tiroid Fizyolojisi	3
2.2. Tiroid Nodülü	3
2.2.1. Tiroid Nodülü Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi	4
2.2.2. Tiroid nodülü tanı yöntemleri.....	5
2.2.2.1 Hasta anamnezi ve fizik muayene	5
2.2.2.2. Laboratuvar testleri	7
2.2.2.3. Görüntüleme yöntemleri.....	7
2.3. Tiroid Sitopatolojisi ve Bethesda Sınıflama Sistemi	9
2.4. Thyroid Imaging and Reporting Data System (TIRADS) Sınıflaması ve EU-TIRADS Sınıflaması	13
2.4.1. EU-TIRADS: Tiroid Karsinom Riski Ultrasonografik Sınıflama Sistemi	14
2.5. Tiroid cerrahisi teknikleri	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Çalışmanın Tipi ve Evreni.....	20
3.2. Çalışmanın Amacı ve Hipotezi.....	20

3.3. Çalışmanın Etik İzni	20
3.4. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri.....	20
3.5. Çalışmanın Dışında Bırakılma Kriterleri.....	21
3.6. Çalışmanın Çıkarımları	21
3.7. İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR	Error! Bookmark not defined.
4.1. Genel.....	23
4.1.1. Çalışmanın kohortu	23
4.1.2. Kohortun özellikleri.....	24
4.1.2.1. Demografik ve klinik ile ilgili özellikler	24
4.2. Bethesda sınıflaması ile histopatoloji arasındaki ilişki.....	26
4.3. EU-TIRADS ile histopatoloji arasındaki ilişki	27
4.4. EU-TIRADS ile Bethesda sınıflaması arasındaki ilişki.....	29
4.5. Bethesda sınıflaması ile histopatolojik alt tipler arasındaki ilişki	29
4.6. Hastaların cinsiyetleri ile Bethesda ve EU-TIRADS sınıflamaları arasındaki ilişki	30
4.7. Şüpheli nodül boyutu ile Bethesda sınıflaması arasındaki ilişki	30
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇLAR.....	35
7. KAYNAKLAR.....	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid nodülü, normal tiroid parankiminin dışında bir dokudur (1). Tiroid nodülleri yaygındır; genel popülasyondaki prevalansları yüksektir, yüzdeler keşif şekline göre değişir: % 8-65 otopsi verileri, %19-35 ultrasonografi (USG) ve %2-6 palpasyon (2-3). USG, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde önemli bir tanı aracı haline gelmiştir. Nodüllerin tespiti için oldukça hassastır ve nodüllerin sonografik özellikleri daha fazla araştırma ihtiyacını belirlemek için kullanılabilir (4). Tiroid nodüllerinin ilk sonografik değerlendirmesinin amacı, konservatif olarak yönetilebilen iyi huylu nodülleri, daha ileri tedavi gerektiren şüpheli veya kötü özelliklere sahip olanlardan ayırmaktır. İnce iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) bu süreçte merkezi bir rol oynar ancak boyutuna veya görünümüne bakılmaksızın tüm nodüllerin sistematik İİAB'si gereksiz olduğundan ve hatta gereksiz tanısal tiroid cerrahisine yol açabileceğinden performansının seçici olması gerekir (5).

Tiroid USG'sinin nodülü olan hastaların yönetimindeki temel rolü nedeniyle, Avrupa Tiroid Derneği (European Thyroid Association- ETA), tiroid nodüllerinin risk sınıflandırmasına ilişkin Avrupa kılavuzlarını oluşturmak için uluslararası uzmanlardan oluşan bir panel topladı. European Thyroid Imaging and Reporting Data System (EU-TIRADS) adlı yeni bir veri sistemi yarattı. Bu sistem iyi huylu ve düşük, orta ve yüksek riskli nodülleri, her kategoride tahmini malignite riskleriyle birlikte; İİAB için endikasyonları içeren standartlaştırılmış bir sınıflandırma sistemidir (6).

USG eşliğinde tiroid İİAB ve ardından sitolojik inceleme, uygun maliyetli ve minimal invaziv yapısı nedeniyle standart bir yol olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle İİAB sonuçlarının yorumlanması, klinisyenlerin daha invaziv değerlendirme gerekip gerekmediğini önermek için anahtar adım haline gelmiştir. Tiroid sitopatolojisini sınıflandırmak için Bethesda sınıflandırma sistemi, 2007'de düzenlenen bir konferansta ortaya çıkmıştır (7, 8). Bu çalışmanın temel amacı tiroid nodüllerinde EU-TIRADS ve Bethesda sınıflama sistemlerinin tanı, takip ve tedavi açısından değerlendirilmeleridir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid

2.1.1. Tiroid cerrahi yaklaşımın tarihçesi

Tiroid bezi hastalıklarına dair ilk olarak Celcus servikal kitleleri tanımlamış ve eksizyonlarının çok tehlikeli olduğunu bildirmiştir. Tiroid glandının büyümesi; yani guatr (Latince: guttur) MÖ 2700 yılından itibaren bilinmesine rağmen tiroid glandının farkedilmesi rönesans döneminde olmuştur. 1619 yılında Hieronymus Fabricius ab Aquapendente guatrın tiroid bezinin büyümesinden kaynaklandığını bulmuştur. Bununla birlikte 1656 yılında tiroid glandı adı (Yunanca : thyroeides, kalkan şekilli) Thomas Wharton'a atfedilmiştir.

Kaynaklar, 19. yy'ın ikinci yarısına kadar boyun kitlelerinin cerrahi girişimle başarıyla çıkarıldıklarını tanımlamamış olup, bu girişimlerdeki amaç hastanın boğulmasını önlemek olarak belirtmiştir (9, 10, 11, 12). Pierre Joseph Desault 1791 yılında ilk başarılı kısmi tiroidektomiye bildirmiştir (13). Tiroid cerrahisine öncülük ederek yön veren Christian Albert, Theodore Billroth ve Emil Theodore Kocher olmuştur. Emil Theodore Kocher dönemindeki yüksek mortalite oranlarına karşı 1850-1877 arasında yaptığı 146 tiroidektomide %21, 1898 yılında yayınladığı 600 olgusunda ise %0,5 mortalite oranı bildirerek bu konudaki başarı ve yeteneğini o günün şartlarında kanıtlamış, 1909 yılında ise fizyoloji, patoloji ve tiroid bezinin cerrahisi alanındaki çalışmalarından dolayı Nobel Tıp Ödülü ile ödüllendirilmiştir (14).

2.1.2. Tiroid Anatomisi

Tiroid bezi kahverengi renkte ve sert yapıdadır. Tiroid bezinin ağırlığı 15-25 gram arasındadır, vücut ağırlığı ve iyot alımına bağlı olarak değişebilir. Tiroid iki lobdan oluşur ve krikoid kıkırdağın hemen altında isthmusla orta hatta birbirine bağlanır. Tiroid loblarının en arka lateral uzantısı ise Zuckerkandl tüberkülleridir. Bu tüberküller 4.farengial poştan gelişen ultimobranşial cisimcikler ile medial tiroid taslağının birleşim noktasında bulunan tiroid bezi kalınlaşmaları olup, rekürren larengeal sinir ile önemli bir komşuluğa sahiptir (15, 16).

Tiroid bezi iki major arterden kanlanır. Süperior tiroid arter eksternal karotis arterden köken alır ve tiroid loblarının apeksinde anterior ve posterior dallara ayrılır. İnfierior tiroid arter subklavian arterin dalı olan tiroservikal trunkustan köken alır ve karotis kılıfının posteriorunda boyundan yukarı doğru ilerleyerek tiroid loblarının orta kesiminden beze girer. İnfierior tiroid arter rekürren laringeal sinir ile yakın ilişkidir ve cerrahi sırasında çok dikkatli olunmalıdır. Tiroidea ima arteri doğrudan aortadan ya da %1-4 oranında brakriyosefalik arterden köken alır ve isthmus seviyesinden dokuya girer ya da eksik olan bir inferior tiroid arterin yerini alır (17, 18, 19, 20, 21).

2.1.3. Tiroid Fizyolojisi

Tiroid bezi iki önemli hormon üretir, levotiroksin (T4) ve triiodotironin (T3). Vücutta normal fizyolojinin devamı için gerekli olan iyot miktarı günlük 150 µg'dır, bunun 120 µg'ı tiroid bezi tarafından alınır ve 80 µg'ı T3 ve T4 yapımı için kullanılır. Tiroid hormon sentezinde öncü protein olan tiroglobülin iyot ile organikleştirilir, monoiyodotirozin (MIT) ile diiyodotirozin (DIT) olarak isimlendirilen iyotlu tirozil türevleri oluşur daha sonra MIT ve DIT, T3 ve T4 hormonu oluşturmak üzere birleşir, bu süreçler tiroid-peroksidaz enzimi tarafından katalize edilmektedir. Tiroid hormon sentezi için gerekli olan tüm biyokimyasal yollar hipotalamustan salınan tirotropin relasing hormon (TRH), hipofiz bezinden salgılanan tiroid stimule edici hormon (TSH) ve dolaşımda bulunan T3 ve T4 tarafından negatif feedback mekanizması ile kontrol edilir. Kontrol mekanizması üzerinde dominant olarak etkili olan TSH ve dolaşımda bulunan T4'dür (22).

2.2. Tiroid Nodülü

Tiroid nodülü; radyolojik olarak tiroid parankiminden ayırt edilen herhangi bir lezyonu tarif etmek için kullanılır. Tiroid nodülleri hastanın kendisi tarafından veya hekimin fizik muayenesi sırasında belirlenebileceği gibi görüntüleme incelemeleri sırasında tesadüfen de saptanabilir. Tiroid bezi muayenesinde palpe edilebilen nodül sıklığı %3-7 iken, klinik olarak saptanamayan ancak USG'de tespit edilen nodül sıklığı %20-76 arasında rapor edilmektedir (1). Tiroid nodüllerinin çoğu benign foliküler hücrelerden köken almaktadır ve benign foliküler nodüller, soliter nodül yada multinodüler guatr şeklinde en yaygın tiroid kitlesi sebebidir (23). Tiroid nodülü subakut tiroidit, kronik lenfosittik tiroidit ve Graves

hastalığı ile beraber görülebilir. Ayrıca lenfomalar, akciğer kanserleri ve renal hücreli karsinom gibi infiltratif durumlar ile lipom ve paragangliomalar da nodül şeklinde izlenebilir (24). Tiroid nodülü yönetimindeki temel zorluk gereksiz tiroid USG, tiroid İİAB ve gereksiz cerrahiden kaçınırken nodülün malign olup olmadığını belirlemeye çalışmaktır. Tiroid nodüllerinin %7-15'inde kanser gelişmektedir (23, 25). Tiroid kanseri en sık görülen endokrin sistem kanserdir (25). Palpe edilemeyen ve semptom vermeyen fakat başka endikasyonlarla yapılan görüntüleme yöntemleriyle saptanan nodüllere tiroid insidentaloma adı verilir (26). Yapılan tetkiklerde rastlantısal nodül saptama oranı; USG'de %20-67'dir, kontrastlı bilgisayarlı tomografide (BT) bu oran %25 kadar, manyetik rezonans görüntüleme (MR) %16-18 ve pozitron emisyon tomografide (PET BT) saptama oranı %1-2,3'tür (27). Endokrinologlar açısından tiroid nodülü yönetiminde önemli iki temel nokta; nodülün aşırı hormon salınımı ve malignite riskidir (28).

2.2.1. Tiroid Nodülü Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi

Tiroid nodülü çok yaygın bir patolojidir. Kadınlarda, yaşlılarda, iyot eksikliği varlığında ve radyasyon maruziyeti öyküsü olanlarda daha sık izlenmektedir (29). Kadınlarda erkeklere nazaran 4 kat fazla görülmektedir ve yaşla birlikte nodül sıklığı artar (24). Çocukluk çağında Hodgkin hastalığı nedeniyle tiroid bezine radyasyon alan hastaları içeren büyük bir retrospektif çalışmaya göre bu hastaların kardeşlerine göre 27 kat daha fazla nodül geliştiği görülmüş (30). Altmış yaş üstü popülasyonda yapılan taramalarda yaklaşık %50 oranında nodül saptanabilmektedir (26). Sigara ve alkol kullanımı, obezite, yüksek insülin like growth faktör-1 (IGF-1) düzeyi tiroid nodülü ile ilişkili bulunmuştur (29). Tiroid nodülü olan hastalarda aile öyküsü çok önemlidir. Ailede Multipl Endokrin Neoplazi 2A (MEN 2A) veya Multipl Endokrin Neoplazi 2B (MEN 2B) varlığı yüksek medüller tiroid karsinomu riski demektir. Ayrıca Cowden, Gardner sendromu, Carney Kompleks-1, Werner Sendromu, Ailevi adenomatöz polipozis varlığında artmış tiroid malignitesi riski mevcuttur (31).

Büyük popülasyon bazlı çalışmalarda palpasyonla tiroid nodülü saptama oranı %4-7 arasında olup görüntüleme yöntemleri ile bu oran 10 kata kadar yükselmektedir (24). Özellikle nodüle bağlı tiroid bezi büyümelerinde nodülün normal tiroid dokusuna göre yoğun ve sert olması nedeniyle trakea ve özofagus basısı görülebilir (29). Tiroid nodülü 2-3 cm

boyuta ulaştığında veya periferik yerleşimli olduğunda çevre yapılara baskı yaparak semptomlara sebep olabilir (32). Çoğu tiroid nodülünün tiroid fonksiyonu ile ilişkisi olmamasına rağmen hastalarda hipotiroidi ve hipertiroidi semptomları sorgulanmalıdır (29).

Nodülün özellikle tiroksin tedavisi alırken büyümesi, disfajiye neden olması, hava yolunda obstrüksiyon varlığı, ses kısıklığı ve baş boyun bölgesine radyasyon alma hikayesi varlığı da yüksek malignite riski içerir. Ailede papiller tiroid karsinomu (PTK) veya medüller tiroid karsinomu (MTK) hikayesi malignite riskini artırır (1, 25). En sık görülen tiroid kanserleri PTK (%85), foliküler tiroid karsinomu (FTK) (Hurtle hücreli dahil) %12, MTK %2 ve anaplastik tiroid karsinomu (ATK) <%1'dur (23).

2.2.2. Tiroid nodülü tanı yöntemleri

2.2.2.1. Hasta anamnezi ve fizik muayene

Tiroid nodülü sıklıkla uygulanan tam bir fizik muayene sırasında fark edilir. Hastaların çoğunun bu nodülden haberi yoktur. Uygun alınan bir öykü ile nodül hakkında önemli ipuçları elde edilebilir. Büyüme hızı öğrenildikten sonra klinik önemini belirleyebilmek için ayrıntıya girilmelidir. Saatler içerisinde ve ağrı ile birlikte olan bir büyüme söz konusu ise bu durum, var olan nodül içerisinde kanamayı destekler. Hemorajik nodüllerin %90'ının benign olmasına karşın geri kalan %10'luk kısım maligndir ve bu oran bile hemorajik olmayan nodüllerden daha yüksektir (33). Neoplastik olmayan guatrlar yıllar içerisinde gelişme eğilimindeyken haftalar içerisinde büyüme görülmesi daha çok malignite gelişimi ile ilişkilidir. Özellikle T4 tedavisi altındayken nodülde büyüme görülmesi maligniteyi destekleyen önemli bir bulgudur (34). Lenfoma ve anaplastik tiroid karsinomu, mevcut nodülde kısa sürede büyüme ve bası semptomları olduğunda düşünülmesi gereken tanılardır (1).

Tiroiditlerin bazı formları da tiroide hızlı büyümeye yol açabilir ancak bazı farklı karakteristikleri ile malignitelerden ayrılabilirler. Kızarıklık, sıcaklık artışı, şişkinlik ve ağrının birlikte görülmesi ile kanserden kolaylıkla ayrılır. Riedel tiroiditi ağrısız, hızlı gelişimi ve sert yapıda muayene bulgularına sahip olması nedeni ile ATK'yı taklit edebilir. Yapısındaki şiddetli fibrozis ile etraf dokulara ATK'ya benzer şekilde uzanabilir. Ancak ATK'nın aksine lenf nodu yayılımı göstermez. Kesin tanı için sıklıkla biyopsi yapılması

gerekir. Hastada havayoluna bası, ses kısıklığı ve disfaji gibi invazyon bulgularının olması durumunda hastayı malignite açısından değerlendirme için olabildiğince hızlı davranmak gerekir. Hipotiroidizm ya da hipertiroidizm bulguları sıklıkla maligniteye eşlik etmez. Ancak yine de Hashimoto tiroiditi (hipotiroidizm ile birlikte giden) olanlarda tiroid lenfoması gelişimine yatkınlık olsa da genel olarak malign hastalıklar, tiroid hormonlarında değişikliklerle birliktelik göstermezler (35). Yukarıda bahsedilen öykü özellikleri bilinmeyen asemptomatik hastalar bile geçmişleri ve aile hikayeleri ile kanser riskinde hatta tiroidektomi gereksiniminde artışa sahip olabilirler. 20 yaşından gençlerde tespit edilen soliter nodüllerin %20-50 arasında malign olabildikleri söylenmektedir (36, 37). 18 yaşından önce tespit edilen pediatrik tiroid karsinomu, ortalama 16 yaş civarında ve kızlarda erkeklerden 5-6 kat fazla tespit edilmektedir (38). Diyetin iyot içeriği, tiroid patolojilerini önemli derecede etkilemektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri iyot eksikliği bulunan, sıklıkla dağlık ya da okyanuslardan uzak düzlük bölgelerde yaşamaktadır. İyotun yeterli olduğu bölgelerde yaşayan hastalarda gelişen tiroid nodüllerinde malignite oranı %5,3 iken iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayanlarda %2,7 bulunmuştur (39).

Boyun bölgesinin radyasyona maruz kalması hem benign hem de malign tiroid kitlesi gelişim riskini doza bağımlı olarak önemli derecede artırır. Daha önce radyasyona maruz kalanların %30'unda palpabl nodül gelişmektedir. Bu grup hastada karsinom riski %30-50 arasındadır. Radyasyon maruziyeti sonrası gelişen tiroid kanserlerinin %70-95'i PTK'dır. Kadınlarda ve çocuklarda radyasyona ikincil gelişen tiroid kanserleri erkeklerden 2-3 kat fazla görülür (40).

Genetik geçişi olabilen kanserlerden şüphelenildiğinde, aile hikayesinin ayrıntılarına inilmeye çalışılmalıdır. Çünkü MTK, paratiroid hiperplazisi veya feokromositoma sık görülen hastalıklar değildirler. Tiroid nodülü ile ailesinde bu hastalıklardan biri ya da daha fazlası olan bir kişide mutlaka RET protoonkogen mutasyonu aranmalıdır. Günümüzde genetik testlerle MEN 2 ve ailesel MTK vakalarının %98'inden fazlası tanınabilmektedir (35, 41).

Tiroid nodülü olan bir hastanın eksiksiz alınan öyküsünden sonraki adım, ayrıntılı baş ve boyun muayenesinin yapılmasıdır. Tiroid bezi ve nodülleri yutkunma ile yukarı hareket ederken tiroid dışı kitleler hareket etmezler. Nodülün boyutu ve başka palpabl nodül olup olmadığı not edilmeli, kıvamı (sert, kistik ya da lastiksi) mutlaka belirtilmelidir. Sert nodül olması karsinomu, sabit olması ise hücrel invazyon ve maligniteyi destekler.

Büyük ve tiroidin inferioruna lokalize lezyonlar, substernal uzanım açısından ayrıca değerlendirilmelidir. Hastanın kollarını başının üzerine kaldırması ile kitlenin görüntüsünde büyüme ya da venöz konjesyon nedeni ile havayoluna subjektif bası olması olarak tanımlanan Pemberton bulgusunun olması, kitlenin büyük bir substernal komponenti olduğunu destekler. Mukozal nöromaların ve marfanoid 12 yapının fark edilmesi MEN 2B'yi akla getirebilir. Son olarak, palpe edilebilir lenfadenopatiler açısından tam ve dikkatli bir boyun palpasyonu yapılmalıdır. Çok sayıda, büyük, sert ya da sabit lenf nodlarının olması tiroid ya da başka bir odaktan kaynaklanan metastatik karsinomu destekler (35). Anamnez ve fizik muayene tamamlandıktan sonra tanı için yardımcı testlere geçilmelidir.

2.2.2.2. Laboratuvar testleri

Tiroid nodülü olan her hastadan TSH istenmelidir. Nodülü olan hastaların çoğunda TSH seviyesi normal seviyelerdedir. Baskılı TSH varlığı hiperfonksiyonel nodül veya toksik guatr varlığına işaret edebilir. Bu durumda serbest T4 ve/veya serbest T3 bakılması gerekir (23). TSH'nın yüksekliği veya yüksek normal aralıkta olmasının tiroid nodülü olan hastalarda artmış malignite riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (42). Tiroid Peroksidaz (TPO) ve TSH reseptör antikoru bakmak otoimmün hastalık şüphesinin olmadığı durumlarda gereksizdir (43).

Nodülü olan hastalardan ailesinde MEN2 sendromu olanlar ve şüpheli görüntüleme-sitoloji bulgusu olup bulguların PTK'yı düşündürmediği olgular hariç rutin kalsitonin bakılması önerilmemektedir (1). Serum kalsitonin düzeyi >50 pg/ml olan hastalar MTK açısından araştırılmalı, kalsitonin değeri yüksek fakat <100 pg/ml olan hastalara kalsiyum stimülasyon testi yapılmalıdır (44). Malignite riskini ortaya koymada serum tiroglobulin değeri ölçmenin yeri yoktur (1).

2.2.2.3. Görüntüleme yöntemleri

Tiroid patolojilerinde tercih edilen görüntüleme yöntemi USG'dir. Çünkü diğer görüntüleme modaliteleri tiroid malignitelerini saptamada USG'ye göre daha az duyarlıdır (27). Şüpheli tiroid nodülü yada nodülleri olan hastalara tiroid USG ve santral-lateral boynu

kapsayacak şekilde boyun USG yapılmalıdır (1). Multinodüler guatr varlığında USG’de sadece en büyük nodüle ait özellikler değil tüm nodüllere ait detaylar verilmelidir. Boyutu >1 cm nodül varlığında klinik olarak önemli derecede kanser potansiyeli mevcuttur. Ancak nodülün boyutu <1 cm olup USG’de önemli özelliklere sahip olabilir. Bu nedenle nodül sayısına ve boyutuna bakılmaksızın tüm nodüller değerlendirilmelidir (1, 45).

USG’de malignite açısından şüphe uyandıran özellikler mikrokalsifikasyon varlığı, düzensiz sınırlar, hipoekojenite ve transvers bakıda anterior-posterior çapın transvers çaptan daha fazla olmasıdır (Tablo 1) (1). Solid nodülde mikrokalsifikasyon varlığı üç kat artmış malignite riski ile birlikte (46). PTK saptanan nodüllerde USG’de artmış periferik vaskülarite izlenirken FTK saptanan hastalardaki nodüllerde artmış nodül içi veya karışık damarlanma paterni izlenmektedir, ayrıca FTK’da nodülde mikrokalsifikasyon izlenmez, nodül izoekoik veya hiperekoiktir, nodül sınırları düzgündür (47).

American Thyroid Association (ATA) rehberinde tiroid nodülleri sonografik özelliklerine göre riskli nodül ve malignite riski açısından 5 kategoriye ayrılmıştır. Pür kistik nodüller benign grupta olup malignite riski < %1’dir. Parsiyel kistik nodüller ve spongiform nodüller çok düşük şüpheli grubundadır ve malignite riski < %3’tür. Düşük şüpheli grupta bulunan nodüller hiperekoik-izoekoik solid nodüller ve solid komponenti bulunan kistik nodüllerdir ve malignite riski %5-10’dur. Orta düzey şüpheli grupta ise hipoekoik ve solid nodüller bulunur ve malignite riski %10-20’dir.

Yüksek şüpheli özellikleri bulunan nodüllerin malignite riski %70-90’dır. Hipoekoik ve düzensiz sınırları olan nodüller, hipoekoik ve derinliği genişliğinden fazla olan nodüller, mikrokalsifikasyon içeren hipoekoik ve düzensiz sınırlı nodüller, düzensiz sınırlarla beraber şüpheli lateral servikal lenf nodu varlığı ve hipoekoik, düzensiz sınırlı, tiroid dışı yayılım gösteren nodüller yüksek şüpheli grupta yer alır (1).

Tablo 1. USG’de tiroid nodülü ve lenf nodunda malignite düşündürülen özellikler

Tiroid nodül özellikleri	Lenf nodu özellikleri
<ul style="list-style-type: none">• Mikrokalsifikasyon varlığı• Hipoekojenite• Düzensiz sınırların varlığı• Transvers bakıda uzunluğun genişlikten fazla olması	<ul style="list-style-type: none">• Mikrokalsifikasyon• Hiperekojenite• Periferik vaskülarite• Yuvarlak şekil• Kistik görünüm

BT, çevre yapılarına invazyon varlığını ortaya koymada faydalıdır (48). Bası semptomlarına yol açan multinodüler guatr varlığında kontrastsız BT retrosternal uzanımı, trakeal deviasyonu ve lümenin durumun değerlendirmek için faydalıdır (23). PET BT’de rastgele saptanan nodüllerde malignite çıkma oranı BT ve MR’da saptanan nodüllerde malignite çıkma oranına göre belirgin yüksektir (27). PET BT’de SUV paterni önemlidir, tiroid bezinin diffüz tutulumu genellikle benign hastalıkları temsil ederken fokal tutulum %30-50 oranında malignite ile ilişkilidir (48). PET BT yapılan 55.000’den fazla hastanın yer aldığı büyük sistematik bir çalışmada tiroide nodül sıklığı %1 saptanmış fakat bu nodüllerin %33’ü malign çıkmıştır, en sık rastlanan alt tip ise %82 ile PTK’dır (49).

2.3. Tiroid Sitopatolojisi ve Bethesda Sınıflama Sistemi

Sitopatoloji ve İİAB

Günümüzde tiroid nodülünün neoplastik olup olmadığını ve malign özellikler taşıyorsa cerrahi gerekliliğini ortaya koymak için kullanılan en etkili test İİAB’dır (50). İİAB işlemi; yeterli materyal elde edebilmek için nodülün farklı yerlerinden 4-6 kez uygulanmalıdır. Başarılı bir sonuç almak için iyi bir aspirasyon ve tecrübeli sitopatolog gerekmektedir (51).

Rehberlerin USG ve İİAB kriterleri arasında farklılıklar mevcuttur ve klinisyenler bu konuda dikkatli olmalıdır. Fakat rehberlerin anlaştıkları ortak nokta, şüpheli tiroid nodüllerinin cerrahi endikasyonunu belirlemede USG özellikleri ile İİAB sonuçlarının birlikte kullanılması gerekliliğidir (52). İİAB endikasyonlarını belirlemede iki parameter vardır bunlar nodülün en geniş boyutu ve nodülün sonografik özellikleridir (28). Rehberlere veya klinik yaklaşımlara göre değişiklik göstermesine karşın çoğu klinisyenin fikir birliğine vardığı İİAB endikasyonları >1 cm solid veya hipoekoik nodüller yada şüpheli USG bulguları olan nodüllerdir. Şüpheli USG bulguları mikrokalsifikasyon varlığı, tiroid dışına yayılım, düzensiz sınırlar, nodül uzunluğunun genişliğinden fazla olmasıdır (1). İİAB’lerin yanlış negatiflik oranları toplamda %5 ile %10 arasında görülürken nodül boyutu arttıkça yalancı negatiflik oranları artmaktadır (8, 53). Mikst veya kistik nodüllerde tanısal değeri yüksek biyopsi materyali elde etmek daha zordur (51).

ATA rehberinde < 1 cm nodüllere İİAB önerilmemektedir. ATA rehberi USG özelliklerine göre yüksek veya orta şüpheli paterni olan 1 cm ve üzeri nodüllere, düşük şüpheli paterni olan 1,5 cm ve üzeri nodüllere ve çok düşük şüpheli paterni olan 2 cm ve üzeri nodüllere İİAB yapılmasını önermektedir. Sıcak nodüllere, ihmal edilebilir düzeyde malignite riski taşıdıkları için genellikle İİAB gerekmemektedir (1). Fakat bazen büyük, şüpheli USG özellikleri olan sıcak nodüllere de İİAB gerekebilir (23). Yüksek şüpheli sonografik özellikleri olan ve en büyük boyutu 0,5-1 cm olan nodüllerde İİAB endikasyonu oluştururlar (28). En büyük boyutu <0.5 cm olan nodüllere çok düşük klinik risk nedeniyle sonografik özelliklerine bakılmaksızın İİAB yapılmamalıdır. Şüpheli sonografik özellikleri olan ve en küçük çapı 0,8-1 cm'den büyük olan lenf nodlarından da nodal metastaz ihtimaline karşı aspirasyon yapılmalıdır (1, 54). USG'de lenf nodlarında izlenen mikrokalsifikasyon, kistik değişiklikler, hiperekojenite, periferik veya mikst tip damarlanma, lenf nodu şeklinin yuvarlak olması tiroid malignitelere bağlı lenf nodu metastazının en önemli göstergeleridir (54).

Bethesda Sınıflama Sistemi

Bethesda sınıflaması; sitomorfolojik kriterlere dayanan, tiroid İİAB spesmenlerinin sınıflaması için standart bir iskelet oluşturan sistemdir (55). Bu sistem tiroid İİAB'leri raporlarken 6 kategori belirlemiştir. Bu sistemin ana amacı özellikle klinisyenin hastalığın benign/malign potansiyeli hakkında yeterli yorum yapabilmesidir. Ayrıca ortak bir dil kullanılıp, patoloğ–klinisyen uyumsuzluğunu en aza indirmek hedeflenmiştir (56). Tiroid İİAB sonuçları Bethesda sınıflamasına göre 6 kategoriye ayrılır (Tablo 2) (7).

Tablo 2. Bethesda sınıflaması

Bethesda kategori 1: non-diagnostik
Bethesda kategori 2: benign sitoloji
Bethesda kategori 3: önemi belirsiz atipi (AUS)/ önemi belirsiz foliküler lezyon (FLUS)

Bethesda kategori 4: foliküler neoplazi (FN) / foliküler neoplazi şüphesi (SFN)
Bethesda kategori 5: malignite şüphesi
Bethesda kategori 6: malign sitoloji

İİAB sonucu non-diagnostik şeklinde raporlanan hastalara yeni bir sitolojik inceleme için USG eşliğinde İİAB tekrarı önerilmektedir (28). İİAB sonucu iki kez non-diagnostik şeklinde raporlandığında nodülün USG özellikleri ve hastanın klinik durumu hekimi yakın takip veya cerrahi konusunda yönlendirmelidir (1, 54). İİAB sonucu benign olarak raporlanan hastalarda herhangi bir tanısal veya tedavi edici müdahale gerekli değildir fakat >4 cm üstü nodüllerde İİAB sonucunun benign gelmesi hastada kanser riskini sıfırlamaz. Bu durumda tedavi; hastanın USG özelliklerine, hastanın isteğine, yaşına ve genel sağlık durumuna göre bireyselleştirilmelidir (1). Bu hastalarda, takipler sırasında nodül boyutunda artış veya servikal lenf nodlarında büyüme gibi şüpheli durumlar gelişmediği sürece düşük malignite riskinden dolayı genellikle İİAB tekrarı gerekmez (1, 53).

Nodülün iki boyutunda > %20 artış veya total volümde > % 50 artış varlığında İİAB tekrarlanmalıdır, iki kez İİAB sonucu benign raporlanan hastalarda daha fazla USG takibi önerilmez (57).

Boyutu >4 cm olan nodüllerde veya takiplerde büyüyen nodüllerde cerrahi alternatif bir seçenektir (30). Burman ve ark. İİAB’de benign sitolojik özelliklere sahip nodüllerde, nodülün klinik olarak anlamlı büyüme olmadığından emin olmak için 1 ile 2 yılda bir tiroid

USG önermektedir. Nodülde büyüme yoksa ve klinik sonografik olarak şüpheli bir bulgu mevcut değilse İİAB tekrarını önermemektedir (25). Tekrarlayan kistik benign nodüllerde de malignite riskinin minimal olmasına karşın cerrahi tedavi seçenekler arasındadır. Bu hastalarda perkütan etanol enjeksiyonu da bir diğer tedavi yaklaşımıdır (58).

İİAB sonucunun “önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon” şeklinde raporlandığı durumlarda ATA rehberine göre hastanın USG özellikleri ve kliniğine göre İİAB tekrarı, moleküler test veya cerrahi tedavi seçenekler arasındadır (1). Fakat malignite ihtimalini güvenilir şekilde dışlayacak optimal bir moleküler test yoktur (28). Moleküler testler yeterli sayıda hücre bulunmayan İİAB örneklerinde sitolojik yorum açısından faydalı olabilir (1). Tiroid nodülüne yaklaşım konusunda moleküler test kullanımının uzun vadeli sonuçlarının henüz eksik olması şüpheli nodülü olan hastalarda rutin kullanıma girmesi yönünde engel teşkil etmektedir (1).

British Thyroid Association (BTA) sitopatoloji sonucu kategori 3 şeklinde raporlandığında USG eşliğinde tekrar İİAB veya kör biyopsi yapılmasını önermektedir. Sonuç yine kategori 3 şeklinde raporlanırsa bir sonraki seçenek cerrahidir (59). İİAB sonucu foliküler lezyon/ foliküler lezyon şüphesi (FN/SFN) rapor edilen hastalarda genellikle cerrahi önerilmektedir fakat hastanın kliniğine ve USG özelliklerine göre cerrahi öncesi moleküler testler de düşünülebilir (28). İİAB sonucu “malignite şüphesi” olarak raporlandığında genellikle yaklaşım “malignite” şeklinde raporlanmış gibi yaklaşılmasıdır (28).

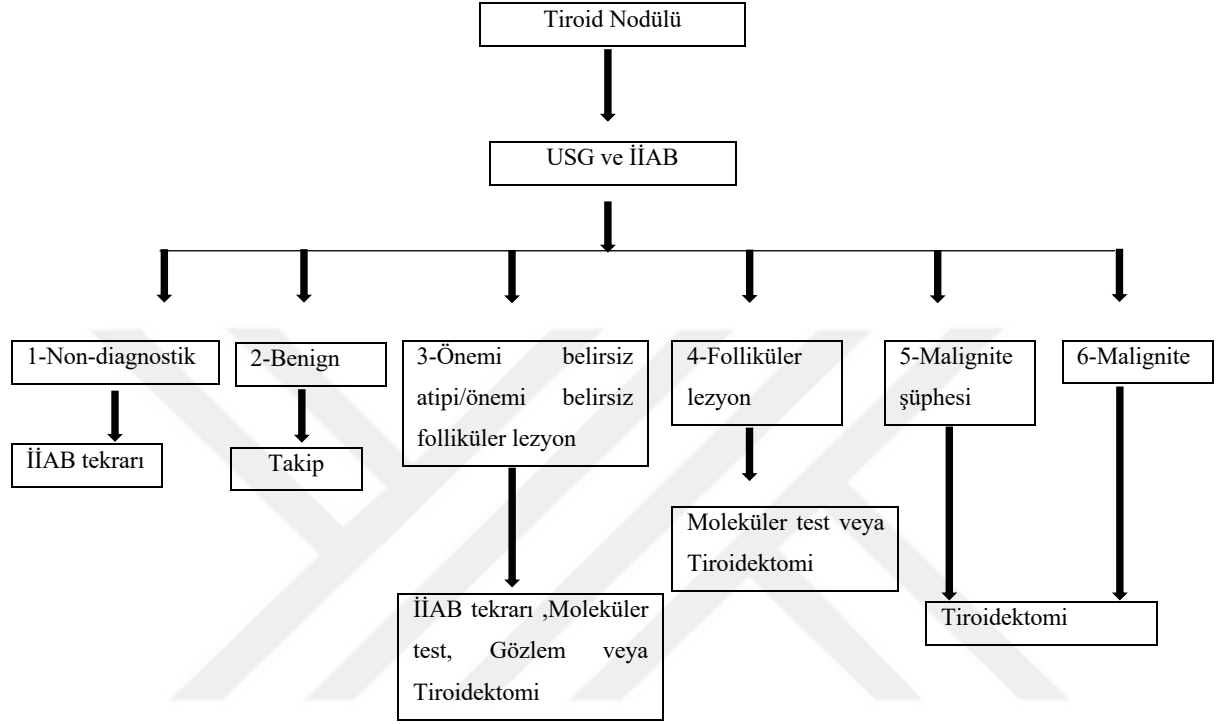
İİAB sonucu “malignite” gelen hastalara genellikle cerrahi önerilir. Fakat düşük riskli tümörlerde (papiller mikrokarsinom) hastanın komorbid hastalıkları dolayısıyla yüksek cerrahi riski mevcutsa ve kısa hayat beklentisi varsa aktif gözlemlenme bir yaklaşım olabilir (1, 60).

Yapılan İİAB’lerin sonuçları %20-25 ihtimalle Bethesda kategori 3, Bethesda kategori 4 ve Bethesda kategori 5 gelmektedir, fakat bu sonuçlara göre malignite ihtimali %5’ten %75’e kadar değişebilmektedir.

Bethesda kategori 5 %5-7 sıklıkla, en az raporlanan biyopsi sonuç kategorisidir ve nispeten yüksek malignite riski nedeniyle (%75’e kadar) tanısal cerrahi tavsiye edilmektedir (7).

Bethesda kategori 3 ve Bethesda kategori 4 için tanısal cerrahi ve gözlem seçeneklerinin hangisinin daha uygun olduğunu anlamak için sıklıkla ek faktörler gerekir. 2015 ATA rehberi İİAB tekrarı veya tanısal cerrahi yada moleküler test yapılmasını tavsiye

etmektedir (Şekil 1) (1). Yapılan değerlendirme yöntemleriyle nodülün malign veya benign olduğu ortaya konulamayan hastaların yönetiminde iki seçenek vardır; yakın takip veya tiroidektomi (25).



Şekil 1. 2015 ATA rehberinde tiroid nodüllerine yaklaşımı gösteren özet tablo

2.4. Thyroid Imaging and Reporting Data System (TIRADS) Sınıflaması ve EU-TIRADS Sınıflaması

Çeşitli profesyonel topluluklar ve araştırmacı grupları, USG yapanlara USG özelliklerine dayanarak İİAB önermede rehberlik edecek yöntemler önermiştir (61-69).

Bu yöntemlerden bazıları TIRADS olarak adlandırıldı çünkü meme görüntülemesinde yaygın olarak kabul edilen American Collage of Radiology (ACR)'nin Breast Imaging and

Reporting Data System (BIRADS) sınıflaması model olarak alındı. ATA gibi diğer topluluklar aynı amaç için biraz farklı, kalıp odaklı bir yaklaşım benimsemiştir (1). 2009'da Horvath ve ark. tarafından Amerika Birleşik Devletlerinde tiroid nodüllerinin sınıflandırılması için bir araç geliştirilmiştir ve bu TIRADS olarak bilinmektedir (62).

Fransız Endokrinoloji Derneği tarafından 2011 yılında onaylanan, daha sonra geniş bir prospektif çalışmada onaylanan ve kullanımını daha kolay bir versiyona dönüştürüldü (70). Nodüllü hastaların yönetiminde tiroid USG'nin temel rolü nedeniyle, ETA tiroid nodüllerinin USG risk sınıflamasına ilişkin Avrupa kılavuzlarını oluşturmak için uluslararası uzmanlardan oluşan bir panel topladı. Literatür taramasına ve American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), ATA ve Kore kılavuzlarına dayalı olarak, panel EU-TIRADS adlı yeni Avrupa Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemini yarattı. Bu bir standartize edilmiş iyi huylu ve düşük, orta ve yüksek riskli nodül tanımları, her kategoride tahmini malignite riskleri ve İİAB için endikasyonları içeren bir tiroid USG sözlüğüdür (6). Russ G ve ark. (6) 2017 yılında EU-TIRADS sınıflaması ve yaklaşımlar konusunda bir yayın yayınlamışlardır.

2.4.1. EU-TIRADS: Tiroid Karsinom Riski Ultrasonografik Sınıflama Sistemi

Bu bölüm, iyi huylu ve düşük, orta ve yüksek riskli nodüllerin tiroid USG tanımlarını ve İİAB için önerileri içerir (1, 54, 62, 64, 70, 71, 72).

Nodül bulunmayan kategori (EU-TIRADS 1)

Bu kategori, tiroid nodülünün bulunmadığı USG'yi ifade eder. Ayrıca İİAB endikasyonları klinik risk faktörlerine dayanmalı ve hastayla uyumlu olmalıdır.

Benign kategori (EU-TIRADS 2)

Malignite riski: %0'a yakın (73, 74)

Bu kategoride tiroid USG, İİAB'ye ihtiyaç duymadan iyi huylu olduğunu iddia etmeye yetmelidir. Bu kategori iki patern içerir: saf / anekoik kistler ve tamamen süngerimsi (spongiform) nodüller.

Tamamen Kistik Nodüller

Duvar kalınlaşması veya katı bir bileşeni yoktur. Bu nodüllerin boyutlarını dikkate almayın. Bu kategori, birkaç septayla ayrı bölmelere ayrılan kistleri içerir. Katı bir bileşenin varlığına ilişkin şüphe devam ederse, nodül düşük risk kategorisine dahil edilmelidir.

Süngerimsi Nodüller

Tüm nodülü kapsayan ve çok sayıda izoekoik septa ile ayrılmış küçük kistik boşluklardan oluşur. Boyutlarını göz ardı edin. Kistik boşluklar tüm nodülü kapsamıyorsa, nodül düşük risk olarak kabul edilmelidir.

Düşük risk kategori (EU-TIRADS 3)

Malignite riski: %2–4 (63)

Düşük malignite riskine sahiptir ve İİAB genellikle sadece >20 mm nodüller için düşünülmelidir. 20 mm'lik sınır, <2 cm'den küçük foliküler kanserlerden kaynaklanan uzak metastazların nadiren görüldüğü görüşüne dayanılarak belirlenmiştir (75).

Gruplanmış veya birleşik izoekoik nodüller bu kategoriye dahil edilmelidir. 1 veya daha fazla nodül >20 mm ise İİAB düşünülmelidir. Bununla birlikte, tamamen solid bir izoekoik nodülün, vakaların <% 4'ünde bir FTK veya PTK'nın bir foliküler varyantına karşılık geldiği belirtilmelidir (76, 77, 78, 79).

Orta risk kategorisi (EU-TIRADS 4)

Malignite riski: %6–17 (70, 80)

Düşük ve orta riskli kategori arasındaki fark, nodülün solid kısmının ekojenitesinde yatmaktadır. Solid bileşenin heterojen ekojenitesi olması durumunda, herhangi bir hipoeoik dokunun varlığı nodülü orta risk olarak sınıflandırır.

EU-TIRADS 4 nodüllerinin orta düzey riski göz önüne alındığında, bu gruptaki İİAB için eşiği EU-TIRADS 5 ve EU-TIRADS 3 nodülleri için verilen eşikler arasında olan 15 mm olarak tanımlanmıştır.

Yüksek risk kategorisi (EU-TIRADS 5)

Malignite riski: %26–87 (63, 81)

Patern olarak belirtilen yüksek risk özelliklerinden en az birine sahip nodüller: oval olmayan şekil, düzensiz sınırlar, mikro kalsifikasyonlar ve belirgin hipoeoijenite.

Bu dört USG özelliği ilk olarak 2002'de tanımlanmıştır; bu tür nodüllerin ortalama malignite riski % 56 civarındaydı (82), ancak şüpheli özelliklerin sayısı arttıkça artıyordu (63, 70). Tüm bu özellikler yüksek özgüllük oranları (%83-84), ancak aynı zamanda düşük duyarlılık oranları (%26-59) göstermektedir (82). Belirgin hipoeoijenite, dört özellik arasında en düşük duyarlılığa sahiptir ve yalnızca nodül solidse yada iyileşmiş bir kistin skarı değilse spesifiktir (83). Kısmen kistik nodüllerde mikrokalsifikasyonlar malignitenin en iyi prediktörü iken, diğer özellikler daha az anlamlı görünmektedir (64).

Bir hasta inoperabl veya diğer komorbiditelerden ötürü düşük bir yaşam beklentisine sahip değilse, 10 mm'den büyük bu tür nodüllere İİAB yapılmalıdır. İlk iyi benign sitolojik sonuç durumunda, yanlış negatif oranını azaltmak için İİAB 3 ay içinde tekrarlanmalıdır.

Yüksek riskli USG özelliklerine sahip subsantimetrik nodüller söz konusu olduğunda, anormal lenf düğümlerinin olmaması ve hastanın normal USG taramasını kabul etmeye istekli olması koşuluyla aktif izlem önerilir. Nodül bir karsinoma karşılık gelse bile, bu hastaların çok azının veya hiçbirinin uzak metastaz geliştirmeyeceği veya hastalıklarından

ölmeyeceği bilinmektedir (84). Takip sırasında kanıtlanmış büyüme veya şüpheli bir lenf nodunun tespiti durumunda, İİAB yapılmalıdır.

EU-TIRADS kategorilerine göre malignite riski yüzdeleri tiroid USG özellikleri ile birlikte belirtilmiştir (Tablo 3) (6).

Kategori	USG özellikleri	Malignite riski, %
EU-TIRADS 1: normal	Nodül yok	Yok
EU-TIRADS 2: benign	Pür kist Tamamen süngerimsi	$\cong 0$
EU-TIRADS 3: düşük risk	Oval, düzgün izoekoik/hiperekoik Yüksek şüphe içermeyen özellikler	2-4
EU-TIRADS 4: orta risk	Oval, düzgün, hafif hipoekoik Yüksek şüphe içermeyen özellikler	6-17
EU-TIRADS 5: yüksek risk	Yüksek şüphe uyandıran aşağıdaki özelliklerden en az biri <ul style="list-style-type: none">• Düzensiz şekil• Düzensiz sınırlar• Mikrokalsifikasyon• Belirgin hipoekojenite (ve solid)	26-87

Tablo 3. EU-TIRADS kategorileri ve malignite riskleri

2.5. Tiroid cerrahisi teknikleri

Nodül eksizyonu

Tiroid nodülünün, etrafındaki küçük miktarda tiroid gland dokusu ile birlikte çıkarılmasıdır (85). Tarihte kalan bir yöntemdir.

Subtotal lobektomi

Zaman zaman uygulanabilen, tiroid glandının sadece tek lobunun yarısından fazlasının ve isthmusun eksizyonudur. Bir lobda 1-2 gr'dan fazla doku bırakılır (85).

Totale yakın lobektomi

Tek lobda arka kapsülle birlikte 1 gr'dan az doku bırakılır. Genelde rekürrent laryngeal sinirin trakeaya girdiği bölgede siniri veya paratiroidin beslenmesini korumak için total lobektomiye alternatif uygulanan bir yöntemdir (85).

Total lobektomi

Bir tiroid lobunun, asıl kapsülü ile birlikte çıkarılmasıdır. İsthmus ve piramidal lobu da içine alacak şekilde yapılırsa hemitiroidektomi denir. Özellikle toksik veya nontoksik soliter adenomlu guatlarda, foliküler veya hurtle hücreli adenomlarda tercih edilen bir yöntemdir. Önemli anatomik yapılar kolay görünür ve korunur. Aspirasyon sitolojisi ve/veya frozen kesit tanıyı tam olarak vermeyebildiği durumlarda tiroidektomi olan hastaların kalıcı kesitlerinde histopatolojik tanı karsinom rapor edilirse ve reoperasyona gerek duyulursa subtotal lobektomi yapılan tarafta reoperasyon hem zor olacak hemde komplikasyon ihtimali artacaktır.

Subtotal tiroidektomi

Tiroid bezinin her iki lobunun yarısından fazlasının, istmusla ve varsa piramidal lob ile beraber çıkarılmasıdır. Bu yöntemin uygulanmasındaki amaç; rekürrent laryngeal sinir ve paratiroid bezlerinin olası bir yaralanmasından kaçınmak, tiroid bezinin arka kapsülüyle beraber bir miktar tiroid dokusu geride bırakılarak, bu komplikasyonların gelişmesini önlemek ve geride yeterli miktarda tiroid dokusunun bırakılmasıyla da hastalarda hipotiroidi gelişmesini önlemektir (86, 87). Genellikle her iki tarafta, yaklaşık olarak 4 ile 8 gr tiroid dokusu bırakılmaktadır.

Graves hastaları için yapılan bilateral subtotal tiroidektomi de ise, daha sıklıkla uygulanan yaklaşım, toplam 4 gr'dan az tiroid dokusunun bırakılmasıdır (13, 87). Subtotal tiroidektomi iki tipte uygulanabilir; Bilateral subtotal tiroidektomi: Her iki tarafta 1-2 gr'dan fazla doku bırakılarak uygulanan ameliyat tipidir. Hartley-Dunhill Prosedürü: Bir tarafa total lobektomi ve isthmektomi uygulanıp, bırakılacak bakiye tiroid dokusunun tek bir lobda bırakılmasıdır (13).

Totale yakın (Near total) tiroidektomi

Bir tarafa total lobektomi, karşı tarafta toplam 1 gr'dan az tiroid dokusu bırakılarak yapılan rezeksiyon ve isthmektomi uygulanması veya her iki tarafta toplam 2 gr'dan az doku bırakılarak yapılan bilateral subtotal tiroidektomiye benzeyen yöntemdir. Başka bir deyişle; bir tarafa total lobektomi, diğer tarafta da arka kapsülle beraber, subtotal lobektomiden daha az miktarda tiroid dokusunun (%10'dan daha az) bırakılarak yapıldığı bir ameliyattır (85).

Üst paratiroid bezlerinin ve rekürrent laryngeal sinirin hasara uğrama ihtimalinin yüksek olduğu durumlarda total tiroidektomiye alternatif olduğu düşünülür. Tekrar operasyonun gerekebileceği düşünülen durumlarda, total lobektomi yapılan tarafta reoperasyon ihtimalini azaltır ve muhtemel olan yüksek morbiditeyi de engellemesi nedeniyle, total tiroidektomiye alternatif olduğu iddia edilir (13). Graves hastalığı olan hastalarda uygulanan bu yaklaşımla, %3 ila %5 oranında rekürren hipertiroidi ve %30 ila %40 oranında da hipotiroidi gelişmiştir (87).

Total tiroidektomi

Tiroid dokusunun tamamının, isthmusta dahil olmak üzere çıkarılmasıdır (86, 87). Çoğu zaman tiroidin diferansiye ve medüller kanserlerinde, bazen Graves hastalığında ve toksik veya nontoksik multinodüler guatrlarda uygulanan bir yöntemdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tipi ve Evreni

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında 2018-2020 yılları arasında tiroid nodülü nedeni ile opere edilen hastalar retrospektif olarak ele alınmıştır.

3.2. Çalışmanın Amacı ve Hipotezi

Çalışmanın amacı; tiroid nodüllerinde preoperatif EU-TIRADS ve Bethesda sınıflama sistemlerinin doğruluğunun değerlendirilmesi.

Çalışmanın hipotezi; tiroid nodüllerine yaklaşımda EU-TIRADS ve Bethesda sınıflama sistemleri ile preoperatif olarak tiroid kanseri tanısını belirleyebileceğidir.

3.3. Çalışmanın Etik İzni

Çalışmanın etik izni Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 23.01.2020 tarihinde onaylanmış ve KÜ GOKAEK 2020/23 sayılı numarası verilmiştir.

3.4 Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

2018-2020 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında 292 tiroid vakası ameliyat edilmiştir. 95 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya 197 hasta ile başlanmıştır. 197 hastanın 191 tanesine tamamlayıcı dahil olmak üzere total tiroidektomi, 6 tanesine lobektomi yapılmıştır. 26 santral, 1 unilateral, 3 bilateral olmak üzere toplamda 30 hastaya boyun disseksiyonu yapılmıştır.

- Kliniğimizde tiroid nodülü sebebiyle opere edilen hastalar
- Öncesinde tiroid ultrasonografisi yapılmış olması
- Öncesinde tiroid nodülünden İİAB yapılmış olması
- Postoperatif histopatoloji sonucunun tam olarak temin edilmiş olması

3.5 Çalışmanın Dışında Bırakılma Kriterleri

- Tiroid nodülü olmayıpta tiroid cerrahisi uygulanmış yani EU-TIRADS 1nodüller
- İİAB sonucu Bethesda kategori 1 olan nodüller
- Postoperatif histopatoloji sonucu tam olarak elde edilemeyen hastalar
- Preoperatif tiroid USG'si yapılmamış hastalar
- Birden fazla nodülden ve/veya birden fazla kere İİAB yapılan nodüller

3.6. Çalışmanın Çıkarımları

Ana (birincil) çıkarımlar:

1. Tiroid nodüllerinde preoperatif EU-TIRADS sınıflama sisteminin doğruluğunun değerlendirilmesi.
2. Tiroid nodüllerinde preoperatif Bethesda sınıflama sisteminin doğruluğunun değerlendirilmesi.

İkincil çıkarımlar:

1. Yaş, cinsiyet, en büyük nodül çapının, tiroid malignitelerin alt tiplerinin birbirleriyle ilişkilerinin değerlendirilmesi ve yorumlanması.
2. Bethesda sınıflamasının tiroid karsinomlarının alt tiplerinde farklı oranlarda anlamlılığa sahip olması.
3. EU-TIRADS sınıflamasının tiroid karsinomlarının alt tiplerinde farklı oranlarda anlamlılığa sahip olması.

3.7 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler Ortalama \pm standart sapma ve frekans (yüzdeler) olarak verildi.

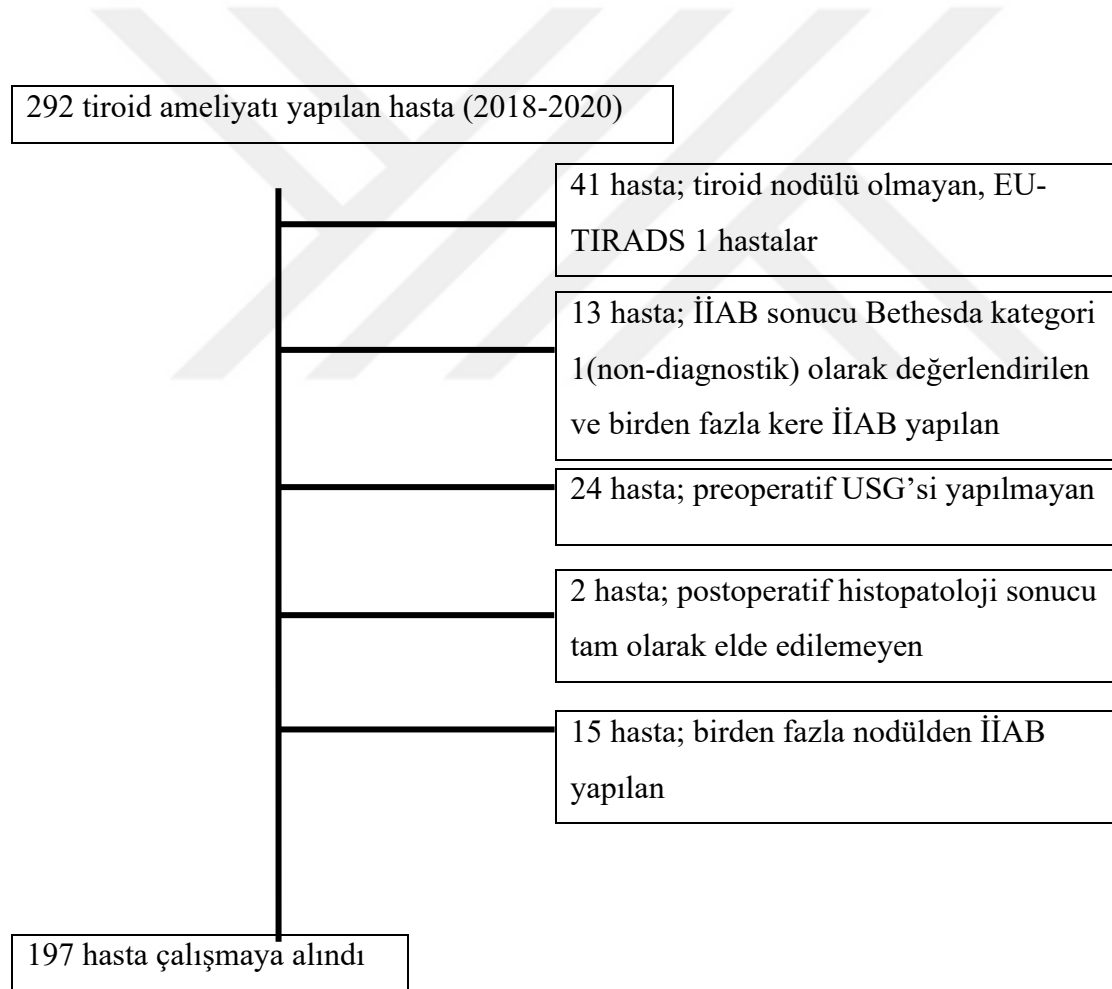
Gruplar arası farklılıkları değerlendirmek amacı ile kategorik değişkenlerde Monte Carlo ve Yates kare testi kullanıldı. Nümerik Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ iki yönlü testlerde istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Genel

4.1.1. Çalışmanın kohortu

2018 ile 2020 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda tiroid ameliyatı yapılmış ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan 292 hasta ön değerlendirmeye alındı. Çalışmadan çıkarılma kriterlerine göre uygun olmayan hastalar kohorttan çıkartıldığında analiz için toplam 197 hasta kaldı (Şekil 2).



Şekil 2. Çalışmadan çıkarılan hastaların özellikleri

4.1.2. Kohortun özellikleri

4.1.2.1. Demografik ve klinik ile ilgili özellikler

Hastaların cinsiyet dağılımında 162 (%82,2)'si kadın, 35 (%17,8)'i erkek hastaydı. Tanı anında hastaların yaş ortalaması 48,82 ($\pm 12,65$)'ydi. Tiroid nodüllerine yapılan İİAB'lerin Bethesda sınıflamasına göre 93 (%47,2)'ü Bethesda kategori 2, 18 (%9,1)'i Bethesda kategori 3, 24 (%12,2)'ü Bethesda kategori 4, 16 (%8,1)'sı Bethesda kategori 5, 46 (%23,4)'sı Bethesda kategori 6 olarak sınıflandırıldı. Bethesda kategori 1 nodüller çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan ve preoperatif tiroid USG yapılan 22 (%11,2) hasta EU-TIRADS 2, 53 (%26,8) hasta EU-TIRADS 3, 46 (%23,4) hasta EU-TIRADS 4, 76 (%38,6) hasta EU-TIRADS 5 olarak değerlendirildi. EU-TIRADS 1 nodüller çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan 83 (%42,1) hastanın postoperatif histopatolojisi benign, 114 (%57,9) hastanın postoperatif histopatolojisi maligndi. Histopatolojik alt tiplere göre sınıflama yapıldığında 83 (%42,1) hasta benign, 99 (%50,3) hasta PTK, 11 (%5,6) hasta FTK, 1 (%0,5) hasta MTK, 0 (%0,0) hasta ATK, 3 (%1,5) hasta diğer (hurthle hücreli karsinom, lenfoma, metastatik tümörler) karsinomdu.

Şüpheli en büyük nodülün en büyük çapı olarak değerlendirildiğinde; 15 (%7,6) hasta <1 cm, 73 (%37,1) hasta 1-1,99 cm, 47 (%23,9) hasta 2-2,99 cm, 31 (%15,7) hasta 3-3,99 cm, 31 (%15,7) hasta ≥ 4 cm nodül çapındaydı (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmanın kohortunun demografik, klinik ile ilgili özellikleri

Hastaların özellikleri	Genel n(%)	<i>p</i>
Cinsiyet		<i>p</i> =0,774
Kadın	162 (%82,2)	
Erkek	35 (%17,8)	
Yaş; mean ±standart sapma	48.82 ± 12,65	<i>p</i> =0,186
Bethesda Sınıflaması		<i>p</i> <0,001
Bethesda kategori 1	0 (%0)	
Bethesda kategori 2	93 (%47,2)	
Bethesda kategori 3	18 (%9,1)	
Bethesda kategori 4	24 (%12,2)	
Bethesda kategori 5	16 (%8,1)	
Bethesda kategori 6	46 (%23,4)	
EU-TIRADS sınıflaması		<i>p</i> <0,001
EU-TIRADS 1	0 (%0)	
EU-TIRADS 2	22 (%11,2)	
EU-TIRADS 3	53 (%26,8)	
EU-TIRADS 4	46 (%23,4)	
EU-TIRADS 5	76 (%38,6)	
Histopatoloji		<i>p</i> =0,528
Benign	83 (%42,1)	
Malign	114 (%57,9)	
Histopatolojik Alt Tip		<i>p</i> =0,787
Benign	83 (%42,1)	
Papiller tiroid karsinomu	99 (%50,3)	
Foliküler tiroid karsinomu	11 (%5,6)	
Medüller tiroid karsinomu	1 (%0,5)	
Anaplastik tiroid karsinomu	0 (%0,00)	
Diğer *	3 (%1,5)	
Nodül Çapı (Şüpheli Nodülün En Büyük Çapı)		<i>p</i> <0,001
<1 cm	15 (%7,6)	
1–1,99 cm	73 (%37,1)	
2–2,99 cm	47 (%23,9)	

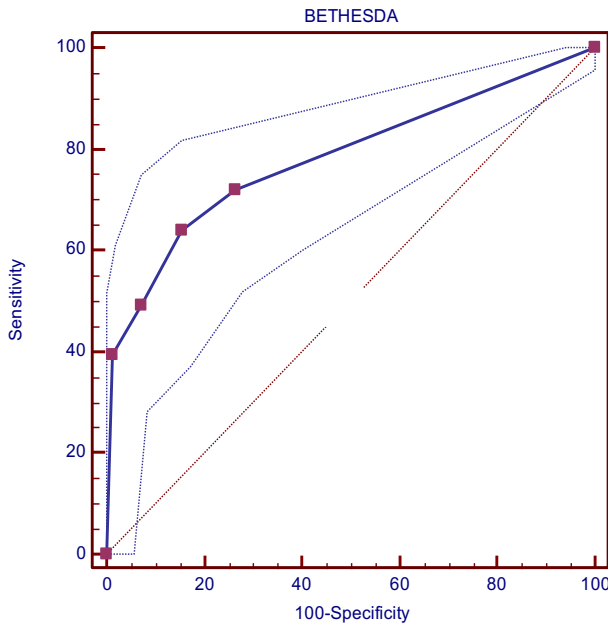
3–3,99 cm	31 (%15,7)	
≥4 cm	31 (%15,7)	

*Hurthle Hücreli Karsinom, lenfoma vb.

4.2. Bethesda sınıflaması ile histopatoloji arasındaki ilişki

Çalışmaya alınan hastaların İİAB sonuçlarının Bethesda kategorileri ve histopatolojileri birlikte değerlendirildi. Bethesda kategori 1 nodüller çalışmaya dahil edilmedi. Bethesda kategori 2 nodüllerin 61 (%73,5)'i benign, 32 (%28,1)'si maligni. Bethesda kategori 3 nodüllerin 9 (%10,8)'u benign, 9 (%7,9)'u maligni. Bethesda kategori 4 nodüllerin 7 (%8,4)'si benign, 17 (%14,9)'si maligni. Bethesda kategori 5 nodüllerin 5 (%6)'i benign, 11 (%9,6)'i maligni. Bethesda kategori 6 nodüllerin 1 (%1,2)'i benign, 45 (%39,5)'i maligni (Tablo 5).

Preoperatif dönemde tiroid nodüllerine yönelik olarak yapılan İİAB sonuçlarında belirtilen Bethesda kategorilerinin postoperatif dönemdeki benign ve malign histopatolojik tanılarına göre olan ilişkisi değerlendirildi. Bethesda kategorilerinin postoperatif dönemdeki benign ve malign histopatoloji durumuna göre olan ilişkisi yüksek kuvvetle anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,001$). Yapılan Receiver Operating Characteristic (ROC) analizine göre sensitivitesi %71,9, spesifitesi %73,5, pozitif prediktif değeri %78,8, negatif prediktif değeri ise %65,6 olarak hesaplanmıştır. Yine ROC analizine göre Bethesda sınıflaması için cut-off



değer >2 olarak verilebilir (Şekil 2).

Şekil 2. Bethesda sınıflamasının ROC eğrisi

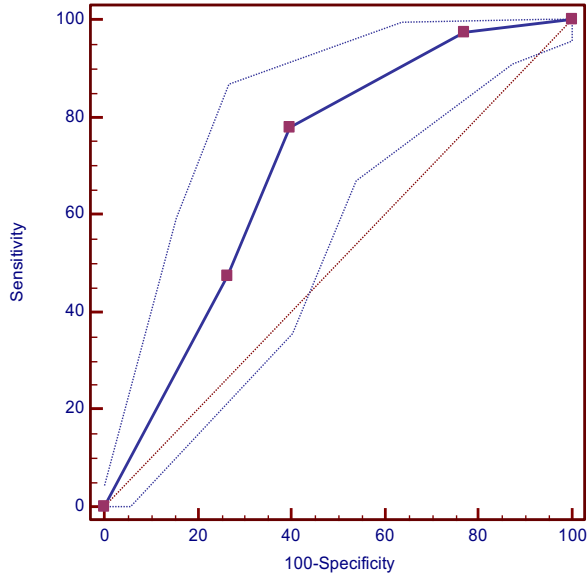
Tablo 5. Bethesda sınıflaması ile histopatoloji arasındaki ilişki

	Benign n(%)	Malign n(%)	
Bethesda Kategori 1	0 (%0,0)	0 (%0,0)	<i>p</i><0,001
Bethesda Kategori 2	61 (%73,6)	32 (%28,1)	
Bethesda Kategori 3	9 (%10,8)	9 (%7,9)	
Bethesda Kategori 4	7 (%8,4)	17 (%14,9)	
Bethesda Kategori 5	5 (%6,0)	11 (%9,6)	
Bethesda Kategori 6	1 (%1,2)	45 (%39,5)	

4.3. EU-TIRADS ile histopatoloji arasındaki ilişki

Çalışmaya alınan hastalar EU-TIRADS ve histopatolojileri ile birlikte değerlendirildi. EU-TIRADS 1 çalışmaya dahil edilmedi. EU-TIRADS 2 nodüllerin 13 (%22,9)'ü benign, 3 (%2,6)'ü maligndi. EU-TIRADS 3 nodüllerin 31 (%37,3)'i benign, 22 (%19,3)'si maligndi. EU-TIRADS 4 nodüllerin 11 (%13,3)'i benign, 35 (%30,7)'i maligndi. EU-TIRADS 5 nodüllerin 22 (%26,5)'si benign, 54 (%47,4)'ü maligndi (Tablo 6).

Preoperatif dönemde tiroid nodüllerine yönelik olarak yapılan USG'de elde edilen bulgular EU-TIRADS sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Bu sonuçlar ile postoperatif dönemdeki histopatoloji sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildi. Buna göre EU-TIRADS skoru ile postoperatif dönemdeki benign ya da malign histopatoloji arasındaki ilişkinin yüksek kuvvetle anlamlı olduğu saptandı ($p<0,001$). Yapılan ROC analizine göre sensitivitesi %78,1, spesifitesi %60,3, pozitif prediktif değeri %73,0, negatif prediktif değeri ise %66,7 olarak hesaplandı. Yine ROC analizine göre EU-TIRADS sınıflama skoru için cut-off değer >3 olarak verilebilir (Şekil 3).



Şekil 3. EU-TIRADS sınıflamasının ROC eğrisi

Tablo 6. EU-TIRADS ile histopatoloji arasındaki ilişki

	Benign n(%)	Malign n(%)	
EU-TIRADS 1	0 (%0,0)	0 (%0,0)	<i>p</i><0,001
EU-TIRADS 2	19 (%22,9)	3 (%2,6)	
EU-TIRADS 3	31 (%37,3)	22 (%19,3)	
EU-TIRADS 4	11 (%13,3)	35 (%30,7)	
EU-TIRADS 5	22 (%26,5)	54 (%47,4)	

4.4. EU-TIRADS ile Bethesda sınıflaması arasındaki ilişki

Hastaların tiroid bezlerinde bulunan şüpheli nodüle preoperatif dönemde yapılan İİAB’de hesaplanan Bethesda kategorileri ve tiroid USG’de hesaplanan EU-TIRADS skorları arasında yapılan Spearman’s korelasyon analizinde ileri düzeyde önemli pozitif yönde bir ilişki olduğu görüldü ($r=0,313, p<0,001$).

4.5. Bethesda sınıflaması ile histopatolojik alt tipler arasındaki ilişki

Postoperatif histopatoloji sonucu malign olarak bildirilen grupta malignite alt tiplerine göre Bethesda kategorileri arasında anlamlı istatistiksel farklılık olduğu görüldü ($p=0,043$).

PTK olan olgularda Bethesda kategori 6 olarak değerlendirilen hastalar %44’lük bir oran oluştururken, FTK’da %9’luk bir oran bulunduğu saptandı. Yine PTK’da Bethesda kategori 2 olarak değerlendirilen hastaların oranı %26 iken, FTK olgularında %38 lik bir oran bulunduğu görüldü. FTK’da genel olarak daha düşük Bethesda kategorileri saptandığı farkedildi. Yani Bethesda sınıflama sistemi malign olan grup için PTK alt tipinde daha yüksek bir anlamlılığa sahip bir sistemdir.

Malignite saptanan grupta benzer bir değerlendirme PTK ve papiller dışı tiroid kanseri saptanan hastalar olmak üzere 2 grupta incelendiğinde istatistiksel olarak sınırda bir değerde anlamsız olarak saptandı ($p=0,066$) (Tablo 7).

Tablo 7. Papiller tiroid karsinomu ve papiller dışı tiroid karsinomları arasındaki Bethesda sınıflamasının anlamlılığı

	Papiller tiroid karsinomu n(%)	Papiller dışı tiroid kanserleri n(%)	
Bethesda kategori 2	26 (%26)	6 (%40)	$p=0,066$
Bethesda kategori 3	7 (%7)	3 (%20)	
Bethesda kategori 4	14 (%14)	3 (%20)	

Bethesda kategori 5	9 (%9)	2 (%13,3)	
Bethesda kategori 6	44 (%44)	1 (%6,7)	

4.6. Hastaların cinsiyetleri ile Bethesda ve EU-TIRADS sınıflamaları arasındaki ilişki

Hastaların preoperatif dönemdeki Bethesda kategorileri ile cinsiyet durumu incelendiğinde istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü ($p=0,774$). Yine hastaların preoperatif dönemdeki EU-TIRADS kategorileri ile hastaların cinsiyet durumu incelendiğinde istatistiksel olarak ilişki bulunmadığı görüldü ($p=0,389$).

4.7. Şüpheli nodül boyutu ile Bethesda sınıflaması arasındaki ilişki

Şüpheli nodülün en büyük çapı ile Bethesda sınıflaması arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile istatistiksel olarak ters orantılı şekilde anlamlı saptandı ($r=-0,422$, $p<0,001$).

5. TARTIŞMA

Son yıllarda tiroid nodüllerinin USG ile tespitindeki gelişme ve buna bağlı olarak tiroid İİAB sayısında artış nedeniyle tiroid kanseri vaka sayılarında artışa yol açmıştır (88). Günümüzdeki literatüre bakıldığında, tiroid nodüllerinin sınıflandırılması hala tartışmalıdır. Bu konuda çeşitli sınıflandırma sistemleri ve kılavuzlar mevcuttur. Bunların birçoğu ulusal sağlık politikaları ve yerel deneyimlerden yola çıkarak hazırlanmıştır. Bu kılavuzların birçoğu benign/malign nodül ayırımında ve İİAB önerileri açısından benzer gözüktese de, histopatolojik açıdan belirgin farklılıklar göstermektedir. Benign ya da malign tiroidal hastalıkların tedavi, tanı ve takiplerinde çoğu ülke ve kılavuzlara göre farklılıklar görülmektedir (89, 90).

Tiroid nodüllerinin boyutlarına bakılmaksızın ultrasonografik olarak şüpheli bulgular görülmesi durumunda İİAB önerilmektedir. Klinisyenlerin özellikle nodül boyutundan çok USG bulgularını dikkate alarak İİAB açısından değerlendirmeleri önerilir (91).

Çünkü günümüzde İİAB tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde en güvenilir uygulamadır. Yüksek çözünürlüklü USG yardımı ile yapılan İİAB'lerinin tanı koymadaki yeri daha önemli olmaktadır. Tiroid USG'lerindeki radyolojik bulgulara göre İİAB gerekliliği belirlenmektedir. İİAB'si yapıldıktan sonra ortaya çıkan sitopatoloji sonuçları nondiagnostik (Bethesda kategori 1), benign (Bethesda kategori 2), AUS/FLUS (Bethesda kategori 3), FN/SFN açısından şüpheli (Bethesda kategori 4), malignite şüpheli (Bethesda kategori 5) ve malign sitoloji (Bethesda kategori 6) olarak sınıflandırılmaktadır. Çeşitli yayınlarda bu alt kategorilerin malignite oranları üzerine çalışmalar yapılmıştır (92-98).

Bongiovanni ve ark.'ın yaptıkları meta-analizde kategori 2'nin %3,7, kategori 3'ün %15,9, kategori 4'ün %26,1, kategori 5'in %75,2, kategori 6'nın ise %98,6 oranında malign olduğu bildirilmiştir (8).

Çalışmamızda, preoperatif dönemde şüpheli USG bulguları olan nodüllere İİAB yapıldı. Araştırma esnasında tanısız ve tatminkar olmayan sonuçlardan ötürü, Bethesda kategori 1 nodülleri çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar postoperatif histopatolojilerine göre benign ve malign olmak üzere iki grupta incelendi, preoperatif dönemdeki Bethesda kategorilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Bu değerler sırasıyla, kategori 2'de %34, kategori 3'te %50, kategori 4'de %70, kategori 5'te %68, kategori 6'da ise %97,8

oranında malign olduğu saptandı. Buna göre kategori yükseldikçe malignite olasılığının arttığı görüldü ($p<0,001$). Bu sonuçlar literatürdeki verilerle uyumluydu.

Allen ve ark.'nın çalışmasında İİAB sonucu AUS/FLUS olup opere edilen 350 hastanın malignite oranı %38,6 olarak saptanmıştır (99). Diğer bir çalışmada ise Kaliszewski ve ark. AUS/FLUS ve FN/SFN olarak değerlendirilen nodüllerin malignite oranlarını sırasıyla Bethesda kategori 3 ve 4 için %9,9 ve % 21,2 olarak saptamıştır (100).

Bizim çalışmamızdaki Bethesda kategori 3 ve 4 için malignite oranları sırasıyla %50 ve %70,8'di. Bu sonuçlara göre Bethesda kategori 3 ve 4'ün malignite oranları literatürden daha yüksek saptandı. Bunun nedenlerinin; vaka sayımızın az olması, birden fazla İİAB yapılan nodüllerin çalışmaya dahil edilmemesi ve/veya preoperatif yapılan USG'lerin subjektif değerlendirilmesine bağlı olduğu düşünüldü. Literatürde Bethesda sınıflaması kategori 3 ve 4 nodüllerin İİAB tekrarı gerekliliği, takip ya da cerrahi açısından değerlendirmelerinin daha zor olduğu bilinmektedir. Hatta bu tanısal zorluğu aşma amacıyla moleküler testler önerilmektedir. Bu testler yedi gene ait mutasyonu değerlendiren bir gen panelini içermektedir (BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR γ) (101). Ancak şu an için çok sık kullanılmamaktadır.

İİAB ile nodül değerlendirmesi maliyetli ve girişimsel bir işlem olması nedeniyle sağlık sistemine pek çok açıdan yük oluşturabilir. Ultrasonografik olarak bir veya birden fazla kuşku bulgu görülmesi durumunda USG eşliğinde yapılan bir İİAB'nin hem duyarlılığı artar hem de maliyeti azalır (102). Bu durum İİAB'nin seçili hasta grubunda uygulanması zorunluluğunu beraberinde getirmektedir. Gereksiz İİAB'den kaçınmak için radyolog ve klinisyen arasında kafa karışıklığına neden olmayan USG skorlama sistemlerinin geliştirilmesine gereksinim duyulmuştur (63). Bu amaçla geliştirilen ilk USG sınıflandırma sistemi Horvath ve ark.'nın BIRADS sınıflamasını örnek alarak oluşturdukları TIRADS sınıflamasıdır (62). TIRADS sınıflaması on farklı ultrasonografik bulgunun değerlendirildiği sınıflama sistemidir. Sonraki yıllarda USG'deki ek bulgular eklenerek farklı sınıflandırma yöntemleri de literatürde yer almıştır. Bunlardan biride Park ve ark.'ın oluşturdukları on iki ultrasonografik bulgunun değerlendirildiği TUS (Thyroid Ultrasound) sınıflamasıdır (65).

ETA tarafından standardize edilmiş iyi huylu ve düşük, orta ve yüksek riskli nodül tanımları, her kategoride tahmini malignite riskleri ve İİAB için endikasyonları içeren bir

tiroid USG sınıflama sistemi olan EU-TIRADS oluşturulmuştur (6). EU-TIRADS sınıflandırma sisteminde sırasıyla, EU-TIRADS 2 %0'a yakın (73,74), EU-TIRADS 3 %2-4(63), EU-TIRADS 4 %6-17(70, 80), EU-TIRADS 5 %26-87 (63, 81) oranlarında malignensi riski bildirilmektedir (6). Buna bağlı olarak EU-TIRADS kategorisi arttıkça malignite riskinin arttığı görülmektedir.

Maino ve ark.'nın ATA USG risk sınıflama sistemi ile EU-TIRADS kategorisini karşılaştırdıkları prospektif çalışmada EU-TIRADS'ın sensitivitesi, %78,6; spesifitesi,% 80,3; pozitif prediktif değeri,%14,3; ve negatif prediktif değeri,%98,9 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara göre benign ve şüpheli nodülleri doğru tanımlama açısından ATA ve EU-TIRADS sistemleri arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (103). Skowrońska ve ark.'ın çalışmasında EU-TIRADS 3 hastaların histopatoloji sonuçlarında maligniteye rastlanmamıştır (104).

Bizim çalışmamızda tiroid nodüllerinin sınıflandırmasında EU-TIRADS sınıflama sistemi kullanılmıştır. Buna göre hastalarımızda, kategori 2'de %18,7, kategori 3'te %41,5, kategori 4'te %76, kategori 5'te %71 oranında malignite saptandı. EU-TIRADS skoru yükseldikçe malignite olasılığının arttığı görüldü ($p<0,001$). Hastalarımızın kategorilerindeki malignite oranları literatürdeki diğer çalışmalara göre daha yüksek bulundu. Bunun nedeninin öncelikli olarak USG değerlendirmelerinin subjektif olmasına ve hasta sayımızın az olmasına bağlı olduğu düşünüldü. USG'de çoklu nodülü olan ancak yalnız dominant nodülü EU-TIRADS 3 gelen hastalarda takip veya tedavi stratejisindeki belirsizlik literatürden farklı sonuçlarla ilgili olabilir.

FTK alt tipi guatr hastalarında daha sık görülmektedir (105). Türkiye guatr açısından endemik bir ülke olduğu için multinodüler guatr hastalığı sık görülmektedir. Bizim çalışmamızda 22 malign EU-TIRADS 3 hastanın 3'ü (%13,6) FTK ve 1'i (%4,5) folliküler hücre orjinli olan hurthle hücreli karsinomdu. EU-TIRADS 3'te diğer kategorilerde yer almayan izoekoik ve hiperekoik nodül varlığı önemlidir (6). FTK, PTK'ya göre ultrasonografik olarak daha izoekoik/ hiperekoiktir (106).

Korean Society of Thyroid Radiology ve AACE değerlendirmelerine göre tiroid USG bulgularına göre oluşturulan sınıflama sistemleri temel olarak PTK'ya özgü olarak tasarlanmıştır (54, 107). Bizim çalışmamızda malign histopatoloji alt tipleri ile EU-TIRADS

skorları arasında istatistiksel ilişki anlamsız olarak değerlendirildi ($p=0,366$). Bunun nedeni papiller dışı tiroid kanseri vaka sayımızın az olması olabilir.

Farklı bir çalışma olan Slowinska- Klencka ve ark.'ın altı farklı sınıflandırma sisteminin metaanalizinde EU-TIRADS'ın AACE, American College of Endocrinology ve Associazione Medici Endocrinologi sınıflamaları ile birlikte en yüksek sensitivite oranına sahip olduğu ve yine EU-TIRADS'ın PTK dışında diğer alt grup karsinomların tanısında da daha etkili olduğu görüldü (108).

Tiroid kanserlerinin çoğu PTK'dır (%75-80) ve bu tipteki kanserlerin çoğu yavaş büyüyen asemptomatik tümörlerdir. Geri kalanlar FTK (%10-20), MTK (%3-5) ve ATK (%1-2)'dir. Tiroid kanserleri içerisinde en uzun sağkalım oranına sahip olan PTK'dır (61). Moon ve ark.'nın çalışmasında 315 hastadaki 326 nodüle yapılan İİAB sonucunda, sitolojik olarak 321 nodülün benign ve 5 nodülün ise PTK olduğu rapor edildi (109). Bu şunu göstermiştir ki gerek cerrahi öncesi İİAB sitolojisi gerekse cerrahi sonrası histopatoloji sonuçlarında en çok karşılaşılan tiroid karsinomu PTK'dır.

Çalışmamızda, postoperatif histopatoloji sonucu malign olarak bildirilen grupta malignite alt tiplerine göre Bethesda kategorileri arasında anlamlı istatistiksel farklılık olduğu görüldü ($p=0,043$). PTK olan olgularda Bethesda kategori 6 olarak değerlendirilen hastalar %44'lük bir oran oluştururken, FTK'da %9'lük bir oran bulunduğu saptandı. Yine PTK'da Bethesda kategori 2 olarak değerlendirilen hastaların oranı %26 iken, FTK olgularında %38'lik bir oran bulunduğu görüldü. FTK'da genel olarak daha düşük Bethesda kategorileri saptandığı farkedildi. Bethesda sınıflama sistemi, malignite oranı yüksek olan grup (kategori 5 ve 6) için PTK alt tipinde daha yüksek bir anlamlılığa sahipti. Bunun nedeninin folliküler tiroid karsinomlarında İİAB sonuçlarının tüm kapsül invazyonunu yeterince temsil etmediği şeklinde düşünüldü.

Literatürde tiroid nodüllerinin büyüklüğü ve malignite riski arasında değişik çalışmalarda çeşitli sonuçlar bildirilmiştir. Yakın zamandaki birkaç çalışmada, tiroid nodüllerinin büyüklüğü ve malignite potansiyeli arasında anlamlı ilişki gözlenmediği bildirilmiştir (104). Modi ve ark.'nın çalışmasında ise TIRADS kategorisi arttıkça nodül boyutunun küçüldüğü fakat anlamlı fark oluşturmadığı izlenmiştir (110). Çalışmamızda da

şüpheli nodülün en büyük çapı ile EU-TIRADS kategori arasında istatistiksel olarak anlamlı ters orantılı ilişki bulundu ($r=-0,184, p=0,001$).

Sonuç olarak EU-TIRADS ve Bethesda sınıflamalarının tiroid nodüllerine cerrahi açıdan yaklaşımda ileri tetkik ve tedavi açısından ışık tutacağını düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR

Bu çalışmada;

1. Tiroid nodüllerinde preoperatif EU-TIRADS sınıflamasının postoperatif histopatolojik sonuçlarla uyumlu olduğu görülmüştür.
2. Tiroid nodüllerinde İİAB sonuçlarının Bethesda sınıflamasına göre postoperatif histopatolojik sonuçlarla uyumlu olduğu görülmüştür.
3. Tiroid nodüllerine yaklaşımda EU-TIRADS sınıflamasının preoperatif olarak tiroid karsinomlarını öngörebileceği görülmüştür.
4. Tiroid nodüllerine yaklaşımda Bethesda sınıflamasının preoperatif olarak tiroid karsinomlarını öngörebileceği görülmüştür.
5. Tiroid karsinomlarında yaş faktörünün etkili olmadığı görülmüştür.
6. Tiroid karsinomlarında cinsiyet faktörünün etkili olmadığı görülmüştür.
7. Tiroid karsinomlarında en büyük nodül çapının etkili olduğu, nodül çapı küçüldükçe malignite oranının yüksek olduğu görülmüştür.
8. Tiroid karsinomlarında Bethesda sınıflaması kategorileri arttıkça PTK görülme olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür.
9. Tiroid karsinomlarında Bethesda sınıflaması kategorileri azaldıkça FTK görülme olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür.
10. EU-TIRADS 3'te FTK oranının diğer kategorilere göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133.
2. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977;7(6):481-493.
3. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(6):901–11.
4. Hambly NM, Gonen M, Gerst SR, Li D, Jia X, Mironov S et al (2011) Implementation of evidence-based guidelines for thyroid nodule biopsy: a model for establishment of practice standards. *AJR Am J Roentgenol* 196(3):655–60.
5. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, Cronan JJ, Desser TS, Frates MC, Hamper UM, Middleton WD, Reading CC, Scoutt LM, Stavros AT, Teefey SA. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol*. 2015 Dec;12(12 Pt A):1272-9.
6. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225-237.
7. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017;27:1341-1346.
8. M. Bongiovanni, A. Spitale, W. C. Faquin, L. Mazzucchelli, and Z. W. Baloch, “The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis,” *Acta Cytologica*, vol. 56, no. 4, pp. 333–339, 2012.
9. Becker WF. Pioneers in Thyroid Surgery. *Ann Surg* 1977;185:493-504.
10. Shuja A. History of Thyroid Surgery. *Professional Med J Jun* 2008;15(2):295-297.
11. Giddings AE. The History of Thyroidectomy. *J R Soc Med* 1998;91(Suppl 33):3-6.

12. Candy B, et al. History of Thyroid and Parathyroid Surgery. *Major Probl Clin Surg* 1980;15:1-5.
13. Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid and adrenal In: Brunnicardi FC, Schwartz's Principles of Surgery 8th ed. McGraw-Hill 2005:543-551.
14. Kocher T. Ueber Kropfextirpation und Ihre Folgen. *Arch Klin Chir* 1883;29:254-335.
15. Sheahan P, Murphy MS. Thyroid Tubercule of Zuckerkandl: importance in thyroid surgery. *Laryngoscope* 2011;121(11):2335-7.
16. Costanzo M, Caruso LA, Veroux M, et al. The lobe of Zuckerkandl: an important sign of recurrent laryngeal nerve. *Ann Ital Chir* 2005;76(4):337-40.
17. Miller FR. Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;44:1443-1458.
18. Skandalakis JE, Carlson GW. Neck. In: Skandalakis JE, Surgical Anatomy, vol 1. Paschalidis Medical, Athens, 2000.
19. Dyson MD. Endocrine System In: Williams PL Gray's Anatomy. Churchill Livingstone, New York, 1995.
20. Larsen PR, Ingbar SH. The thyroid gland: Wilson JD, Foster DW (eds), Williams Textbook of Endocrinology, 9th Edition, Philadelphia, WB Saunders; 1998:353-487.
21. Kaplan EL. Thyroid and Parathyroid. In: Sabiston DC Jr, Lyerly HK, eds. Principles of surgery. New York: McGraw-Hill, Offers a Basic Review of Thyroid Anatomy 1994.
22. Scott DA, Wang R, Kreman TM, et al. The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. *Nat Genet* 1999;21(4):440-3.
23. Wong R, Farrell SG, Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. *The Medical Journal of Australia*.2018;209:92-98.
24. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *New England Journal of Medicine* 1993;328:553-559.
25. Burman K, Wartofsky L. Clinical Practice. Thyroid Nodules. *The New England journal of medicine*.2015;373:2347.
26. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Annals of internal medicine*. 1997; 126:226-231.

27. Fisher SB, Perrier ND. The incidental thyroid nodule. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018; 68:97-105.
28. Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Thyroid nodules: A guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas*. 2017;96:1-9.
29. Detweiler K, Elfenbein DM, Mayers D. Evaluation of Thyroid Nodules. *Surgical Clinics*. 2019; 99:571-586.
30. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85:3227-3232.
31. Yang SP, Ngeow J. Familial non-medullary thyroid cancer: unraveling the genetic maze. *Endocrine-related cancer*. 2016;23:R577-R595.
32. Alfonso A, Christoudias G, Amaruddin Q, Herbsman H, Gardner B. Tracheal or esophageal compression due to benign thyroid disease. *The American Journal of Surgery*. 1981; 142:350-354.
33. McHenry CR, Slusarczyk SJ, Khiyami A. Recommendations for management of cystic thyroid disease. *Surgery* 1999;126:1167-1172.
34. Hegedüs L. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351: 1764-1771.
35. Christopher DL, Theodoros NT. Evaluation of the Thyroid Nodule. *Cancer Control* 2006; 13(2): 89-98.
36. Hung W. Solitary thyroid nodules in 93 children and adolescents. A 35-years experience. *Hormone Research* 1999;52:15-18.
37. Raab SS, Silverman JF, Elsheikh TM, et al. Pediatric thyroid nodules: disease demographics and clinical management as determined by fine needle aspiration biopsy. *Pediatrics* 1995;95:46-49.
38. Shapiro NL, Bhattacharyya N. Population-based outcomes for pediatric thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2005;115:337-340.
39. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1993:363-369.
40. Schlumberger M, Pacini F, eds. Thyroid tumors after external irradiation. In: *Thyroid Tumors*. 1st ed. Paris: Editions Nucleon; 1999.

41. Hansford JR, Mulligan LM. Multiple endocrine neoplasia type 2 and RET: from neoplasia to neurogenesis. *J Med Genet* 2000;37:817-827.
42. Boelaert K, Horacek J, Holder R, Watkinson J, Sheppard M, Franklyn J. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91:4295-4301.
43. Walsh JP. Managing thyroid disease in general practice. *Medical Journal of Australia*. 2016; 205:179-184.
44. Wells Jr SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015; 25:567-610.
45. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med*. 1993 Feb 15;118(4):282-9.
46. Aspinall SR, Ong SG, Wilson MS, Lennard TW. How shall we manage the incidentally found thyroid nodule? *The surgeon*. 2013;11:96-104.
47. Jeh S-k, Jung SL, Kim BS, Lee YS. Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor. *Korean journal of radiology*. 2007;8:192-197.
48. Wilhelm S. Evaluation of thyroid incidentaloma. *Surgical Clinics*. 2014;94:485-497.
49. Shie P, Cardarelli R, Sprawls K, Fulda KG, Taur A. Systematic review: prevalence of malignant incidental thyroid nodules identified on fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nuclear medicine communications*. 2009;30:742-748.
50. Langer JE. Sonography of the Thyroid. *Radiologic Clinics*. 2019;57:469-483.
51. La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, Sicurella C, Ippolito O, Russo G, Vigneri R. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. *Cancer*. 1991;67:2137-2141.
52. Jackson BS. Controversy regarding when clinically suspicious thyroid nodules should be subjected to surgery: review of current guidelines. *Medicine*. 2018;97.
53. Oertel YC, Miyahara-Felipe L, Mendoza MG, Yu K. Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs. *Thyroid*. 2007;17:1061-1066.

54. Gharib H, Papini E, Garber J, Duick D, Harrell R, Hegedüs L, et al. AACE/ACE/AME task force on thyroid nodules. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-2016 update. *Endocr Pract.* 2016;22:622-639.
55. Nishino M, Krane JF. Updates in thyroid cytology. *Surgical pathology clinics.* 2018;11:467-487.
56. NCI Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference, 29.02.2008: The Final Draft of the Review and Conclusions Document.
57. Nou E, Kwong N, Alexander LK, Cibas ES, Marqusee E, Alexander EK. Determination of the optimal time interval for repeat evaluation after a benign thyroid nodule aspiration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014;99:510-516.
58. Bennedbæk FN, Hegedüs L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2003;88:5773-5777.
59. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard BA G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical endocrinology.* 2014;81:1-122.
60. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World journal of surgery.* 2010;34:28.
61. 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: 794-800.
62. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1748-51.
63. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, 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.

64. Na DG, Baek JH, Sung JY, et al. Thyroid imaging reporting and data system risk stratification of thyroid nodules: categorization based on solidity and echogenicity. *Thyroid* 2016;26:562-72.
65. 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;19:1257-64.
66. Seo H, Na DG, Kim JH, Kim KW, Yoon JW. Ultrasound-based risk stratification for malignancy in thyroid nodules: a four-tier categorization system. *Eur Radiol* 2015;25:2153-62.
67. Russ G. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TIRADS: description and reflections. *Ultrasonography* 2016;35:25-38.
68. Shin JH, Baek JH, Chung J, et al. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol* 2016;17:370-95.
69. Zayadeen AR, Abu-Yousef M, Berbaum K. Retrospective evaluation of ultrasound features of thyroid nodules to assess malignancy risk: a step toward TIRADS. *AJR Am J Roentgenol* 2016;207:460-9.
70. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L: Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4,550 nodules with and without elastography. *Eur J Endocrinol* 2013; 168:649–655.
71. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Gross JL: Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid* 2015;25:538–550.
72. Campanella P, Ianni F, Rota CA, Corsello SM, Pontecorvi A: Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2014;170:R203–R211.
73. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, Bennett G, Oweity T, Macari M, Yee J: Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:207–213.
74. Virmani V, Hammond I: Sonographic patterns of benign thyroid nodules: verification at our institution. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196:891–895.

75. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H: The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005;103:2269–2273.
76. Yoon JH, Kim EK, Hong SW, Kwak JY, Kim MJ: Sonographic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2008;27:1431–1437.
77. Kim DS, Kim JH, Na DG, Park SH, Kim E, Chang KH, Sohn CH, Choi YH: Sonographic features of follicular variant papillary thyroid carcinomas in comparison with conventional papillary thyroid carcinomas. *J Ultrasound Med* 2009;28:1685–1692.
78. Yoon JH, Kwon HJ, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY: The follicular variant of papillary thyroid carcinoma: characteristics of preoperative ultrasonography and cytology. *Ultrasonography* 2016;35:47–54.
79. Sillery JC, Reading CC, Charboneau JW, Henrichsen TL, Hay ID, Mandrekar JN: Thyroid follicular carcinoma: sonographic features of 50 cases. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194:44–54.
80. Yoon JH, Lee HS, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY: Malignancy risk stratification of thyroid nodules: comparison between the Thyroid Imaging Reporting and Data System and the 2014 American Thyroid Association management guidelines. *Radiology* 2016;278:917–924.
81. Russ G, Bigorgne C, Royer B, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M: The Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) for ultrasound of the thyroid. *J Radiol* 2011;92:701–713.
82. Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, Yoo HS: New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:687–691.
83. Kim SS, Kim MR, Mok JY, Huh JE, Jeon YK, Kim BH, Kim SJ, Kim YK, Kim IJ: Benign cystic nodules may have ultrasonographic features mimicking papillary thyroid carcinoma during interval changes. *Endocr J* 2011;58: 633–638.
84. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM: A clinical framework to facilitate risk stratification when considering an active surveillance alternative to immediate biopsy and surgery in papillary microcarcinoma. *Thyroid* 2016;26: 144–149.

85. Kaynaroğlu ZV. Tiroid nodüllerine yaklaşım. Temel Cerrahi, 3. Baskı Editör: Sayek İ. Ankara: Güneş Kitabevi. Cilt: 2, bölüm. 133, s: 1531 - 37, 1996.
86. Altaca G, Onat D. Tiroidektomi ve komplikasyonları. Temel Cerrahi, 3. Baskı Editör: Sayek İ. Ankara: Güneş Kitabevi., bölüm: 172, s: 1621 - 30, 2004.
87. Thompson NW. Thyroid Gland. in: Greenfield LJ, ed. Surgery, scientific principles and practise, 2nd ed. New York: Lippincott - Raven Publishers. Chap: 56, pp: 1283 - 308, 1997.
88. Kent WD , Hall SF , Isotalo PA , Houlden RL , George RL , Groome PA . Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease . CMAJ 2007 ; 177 (11): 1357 – 1361 .
89. E.J. Ha, D.G. Na, J.H. Baek, J.Y. Sung, J.H. Kim, S.Y. Kang, US fine-needle aspiration biopsy for thyroid malignancy: diagnostic performance of seven society guidelines applied to 2000 thyroid nodules, Radiology 287 (3) (2018) 893–900. Epub 2018/02/22. doi: 10.1148/radiol.2018171074.
90. S. Vaccarella, L. Dal Maso, M. Laversanne, F. Bray, M. Plummer, S. Franceschi, The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid Cancer incidence: a populationbased study in selected high-resource countries, Thyroid 25 (10) (2015) 1127–1136. Epub 2015/07/02. doi: 10.1089/thy.2015.0116.
91. Sakorafas GH, Mastoraki A, Lappas C, Safioleas M. Small (<10 mm) thyroid nodules; how aggressively should they be managed? Onkologie 2010; 33: 61-64.
92. A. Rios, B. Torregrosa, J.M. Rodriguez, D. Rodriguez, A. Cepero, M.D. Abellan, et al., Ultrasonographic risk factors of malignancy in thyroid nodules, Langenbecks Arch. Surg. 401 (6) (2016) 839–849. doi: 10.1007/s00423-016-1451-y.
93. H.J. Tae, D.J. Lim, K.H. Baek, W.C. Park, Y.S. Lee, J.E. Choi, et al., Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules, Thyroid 17 (5) (2007) 461–466. Epub 2007/06/05. doi: 10.1089/thy.2006.0337.
94. Y. Ito, N. Amino, T. Yokozawa, H. Ota, M. Ohshita, N. Murata, et al., Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules in 900 patients: comparison among ultrasonographic, cytological, and histological findings, Thyroid 17 (12) (2007) 1269–1276. Epub 2007/11/09. doi: 10.1089/thy.2007.0014.

95. S. Ugurlu, E. Caglar, T.E. Yesim, E. Tanrikulu, G. Can, P. Kadioglu, Evaluation of thyroid nodules in Turkish population, *Intern. Med.* 47 (4) (2008) 205–209. Epub 2008/02/16. doi: 10.2169/internalmedicine.47.0608.
96. E. Karadeniz, M. Yur, A. Temiz, M.N. Akcay, Malignancy risk for thyroid nodules larger than 4 cm and diagnostic reliability of ultrasound-guided FNAB results, *Turk. J. Surg.* 35 (1) (2019) 13–18. Epub 2019/03/01. doi: 10.5578/turkjsurg.4029.
97. Kim DW, Lee EJ, Kim SH, Kim TH, Lee SH, Kim DH, Rho MH. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: comparison in efficacy according to nodule size. *Thyroid.* 2009 Jan;19(1):27-31. doi: 10.1089/thy.2008.0106.
98. Kim PH, Suh CH, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Lee JH. Diagnostic Performance of Four Ultrasound Risk Stratification Systems: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2020 Aug;30(8):1159-1168. doi: 10.1089/thy.2019.0812. Epub 2020 May 19.
99. Ho AS, Sarti EE, Jain KS, Wang H, Nixon IJ, Shaha AR, Shah JP, Kraus DH, Ghossein R, Fish SA, Wong RJ, Lin O, Morris LG. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda category III (AUS/FLUS). *Thyroid.* 2014 May;24(5):832-9. doi: 10.1089/thy.2013.0317.
100. Kaliszewski K, Diakowska D, Wojtczak B, Sutkowski K, Knychalski B, Forkasiewicz Z. Patients with III and IV category of the Bethesda System under levothyroxine non-suppressive therapy have a lower rate of thyroid malignancy. *Sci Rep.* 2019 Jun 10;9(1):8409. doi: 10.1038/s41598-019-44931-8.
101. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, Yip L, Seethala RR, Tublin ME, Stang MT, Coyne C, Johnson JT, Stewart AF, Nikiforova MN. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov;96(11):3390-7.
102. Kim GR, Kim MH, Moon HJ, Chung WY, Kwak JY, Kim EK. Sonographic characteristics suggesting papillary thyroid carcinoma according to nodule size. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 906-913.
103. Maino F, Forleo R, Martinelli M, Fralassi N, Barbato F, Pilli T, Capezzone M, Brilli L, Ciuoli C, Di Cairano G, Nigi L, Pacini F, Castagna MG. Prospective Validation of

- ATA and ETA Sonographic Pattern Risk of Thyroid Nodules Selected for FNAC. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jun 1;103(6):2362-2368. doi: 10.1210/jc.2018-00274.
104. Skowrońska A, Milczarek-Banach J, Wiechno W, et al. Accuracy of the European Thyroid Imaging Reporting and Data System (EU-TIRADS) in the valuation of thyroid nodule malignancy in reference to the post-surgery histological results. *Polish Journal of Radiology.* 2018;83:577-584. doi:10.5114/pjr.2018.81556.
105. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wong M, Streja L, Greenspan FS, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer.* 2004 Mar 15;100(6):1123-9. doi: 10.1002/cncr.20081.
106. Kivılcım T, Sezer A, Makay Ö. What has changed with 2015 American Thyroid Association Management Guidelines. *Ulus Cerrahi Derg.* 2016 Dec 1;32(4):323. doi: 10.5152/UCD.2016.03102016.
107. Wei X, Li Y, Zhang S, Gao M: Meta-analysis of thyroid imaging reporting and data system in the ultrasonographic diagnosis of 10,437 thyroid nodules. *Head Neck* 2016; 38:309–315.
108. Słowińska-Klencka D, Wysocka-Konieczna K, Klencki M, Popowicz B. Diagnostic Value of Six Thyroid Imaging Reporting and Data Systems (TIRADS) in Cytologically Equivocal Thyroid Nodules. *J Clin Med.* 2020 Jul 17;9(7):2281. doi: 10.3390/jcm9072281.
109. Moon HJ, Kwak JY, Kim EK, Kim MJ. A taller-than-wide shape in thyroid nodules in transverse and longitudinal ultrasonographic planes and the prediction of malignancy. *Thyroid* 2011; 21: 1249-1253.
110. Modi L, Sun W, Shafizadeh N, Negron R, Yee-Chang M, Zhou F, Simsir A, Sheth S, Brandler TC. Does a higher American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TI-RADS) score forecast an increased risk of malignancy? A correlation study of ACR TI-RADS with FNA cytology in the evaluation of thyroid nodules. *Cancer Cytopathol.* 2020 Jul;128(7):470-481. doi: 10.1002/cncy.22254.