

# Çocuklar ve Adolesanlarda Nodüler Tiroid Bezi Hastalığı

## Nodular Thyroid Disease in Children and Adolescents

Dr. Enver ŞİMŞEK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Eskişehir

Geliş Tarihi/Received: 21.10.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 07.03.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Enver ŞİMŞEK  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Eskişehir,  
TÜRKİYE/TURKEY  
enversimsek06@hotmail.com

**ÖZET** Çocuklar ve adolesanlarda tiroid nodülleri erişkinlerden daha az görülmesine rağmen, habis olma olasılığı daha fazladır. Tiroid nodüllerinin detaylı araştırılmasının amacı, selim veya habis olup olmadığının belirlenmesidir. Eğer nodül habis ise olası morbidite ve mortalitenin azaltılması için geciktirilmeden cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Nodül selim ise gereksiz yapılacak testler ve cerrahi girişim önlenebilir. Tiroid nodüllerinin araştırılması kademeli olarak yapılmalıdır. İlk önce nodülün malignansi lehine olabilecek risk faktörleri öykü ve fizik muayene ile belirlenmelidir. İkinci olarak, tiroid fonksiyonu serum tiroid uyarıcı ("stimulant") hormon (TSH) ölçümü ile belirlenmelidir. Üçüncü olarak, genel kabul gören görüntüleme yöntemi olan ultrasonografi ile tiroid bezi ve nodül parankimi incelenmelidir. Tiroid nodülünün birçok ultrasonografik özelliği nodülün kanser riskinin yüksekliği ile ilişkilidir. Ultrasonografik bulgulardan mikrokalsifikasyon, hipoekojenite, düzensiz sınır, halo bulunmaması, esas olarak solid yapıdan oluşması ve nodül içi kanlanmanın artmış olması habis tiroid nodülü ile ilişkili bulgulardır. Sitolojik inceleme materyali tipik olarak negatif (veya selim), pozitif (veya kanser için tanısal), tiroid kanseri açısından şüpheli veya tanısal olmayan materyal olarak rapor edilir. Selim tiroid nodülleri periyodik olarak fizik muayene ve ultrasonografi ile izlenmelidir. Kistik tiroid nodüllerinde uygulanan nodül içine etanol enjeksiyonu veya lazer tedavisi gibi seçeneklerin çocukluk çağında kullanımı henüz sınırlıdır.

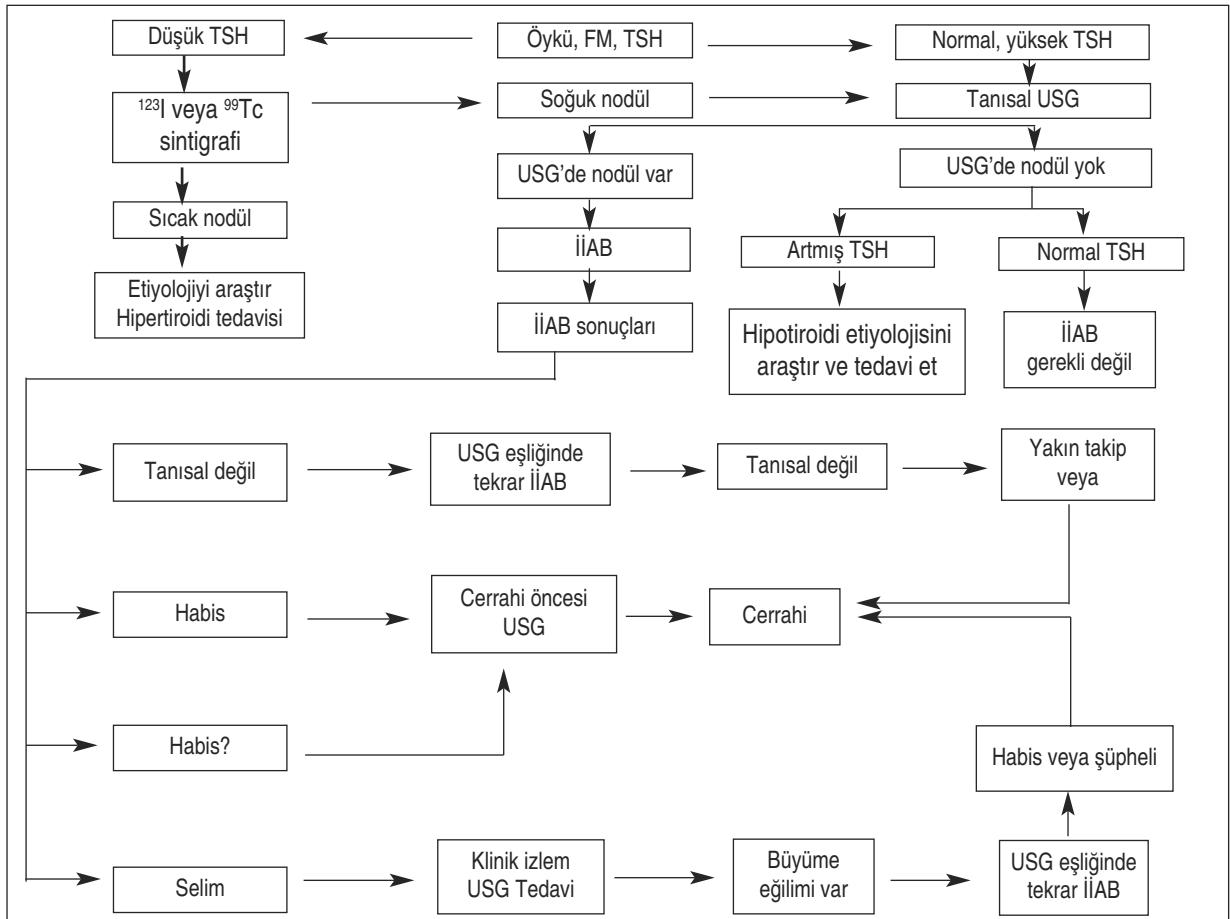
**Anahtar Kelimeler:** Çocuk; ergen; tiroid nodülü

**ABSTRACT** Thyroid nodules in childhood and adolescents are less prevalent but more often malignant than in adulthood. The aim of evaluating a thyroid nodule is to determine whether it is benign or malignant. If the thyroid nodule is malignant, the surgical treatment should be performed to reduce possible morbidity and mortality. If the thyroid nodule is benign, unnecessary tests and surgical treatment can be prevented. The investigation of thyroid nodule should be done stepwise. Firstly, history and physical examination should identify risk factors for malignancy of the nodule. Secondly, thyroid function should be assessed by serum thyroid stimulant hormone (TSH). Thirdly, thyroid ultrasonography is generally accepted method for imaging of nodules and thyroid parenchyma. Several ultrasound features have been found to be associated with an increased risk of thyroid cancer. The ultrasonographical findings of microcalcifications, hypoechogenicity, irregular margins, absence of halo, predominantly solid composition, and increased intranodule vascularity are associated with malignant thyroid nodules. Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) is used for definitive diagnosis. Cytologic specimens are typically classified as negative (or benign), positive (or diagnostic for cancer), suspicious for thyroid cancer, or nondiagnostic. Surgery is preferred treatment option if the cytologic examination of FNAB is positive for thyroid malignancy or suspicious for cancer or follicular neoplasm. Benign thyroid nodules should be followed up periodically by physical examination and ultrasound. The experiency with other treatment options of thyroid nodules like ethanol injection or laser therapy is still limited in children.

**Key Words:** Child; adolescent; thyroid nodule

Tiroid nodülleri erişkinlerde olduğu gibi, çocukluk çağında da artma eğilimindedir. Epidemiyolojik çalışmalara göre palpasyonla tiroid nodülü görülme prevalansının çocuk ve adolesanlarda %0.2-1.4,<sup>1,2</sup> erişkinlerde %3-7 arasında<sup>3-5</sup> olduğu bildirilmiştir. Ultrasonografi (USG)'nin kullanılması ile tiroid nodülü prevalansının daha da yüksek olduğu farkedilmiştir. Tiroid nodülü prevalansı yaş, endemik iyot bölgesinde yaşamak ve radyoaktif iyota maruz kalmakla daha da artmaktadır. Tiroid nodüllerinin klinik önemi, habis olup olmadığının ayırt edilmesi zorunluluğundan kaynaklanmaktadır.<sup>6,7</sup> Bu nedenle tiroid nodülü ile ilk defa karşılaşılsa, bu nodülün habis veya selim olduğu belirlenmelidir. Öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularında nodülün habis olduğunu telkin ettirecek ipuçlarının olup olmadığı araştırılmalıdır

(Şekil 1). Çocukluk çağı tiroid nodüllerinde habis olma riski erişkinlerden daha yüksektir. Erişkinlerde tiroid nodüllerinin habis olma potansiyeli %5 civarında iken,<sup>8</sup> çocukluk çağı ve adolesanlarda bu oranın daha yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>9-11</sup> Tiroid nodüllerinin çoğu semptom vermez veya çok azdır. Nodülün histolojik özelliği veya boyutları ile semptomları arasında ilişki yoktur. Servikal hassasiyet, disfaji, ses kısıklığı tiroid nodülü semptomları olabileceği gibi, tiroid dışı bölgesel hastalıklarda da görülebilir. Tiroid nodüllerinin araştırılmasında ve izleminde güvenilir ve ekonomik araştırma yöntemlerinin geliştirilmesi zorunluluğu doğmuştur. Tiroid nodüllerine tanısal yaklaşım ve tedavi ile ilgili 2005-2010 yılları arasında Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde veri temeline dayalı beş ayrı uzlaşım konferansı yapılmıştır.<sup>6,12-15</sup>



ŞEKİL 1: Tiroid nodülüne tanısal yaklaşım akım şeması (Kaynak 28 'den yararlanılmıştır).

TSH: Tiroid stimulant hormon, FM: Fizik muayene, USG: Ultrasonografi. İİAB, ince iğne aspirasyon biyopsi.

Tiroid nodülünün habis olma riski hastanın yaşı, cinsiyeti, daha önce baş-boyun bölgesine radyoterapi alması veya radyoaktif iyota maruz kalıp kalmaması, aile öyküsünde tiroid kanseri bulunması, fizik muayenede nodülün karakteristik özelliği, patolojik lenfadenopati, ses kısıklığı, disfaji gibi semptom ve bulguların olup olmamasına göre değişmektedir. Tiroid kanserlerinde erişkin kadın/erkek oranı 4/1 iken, çocukluk çağı 15 yaş altında 1.5/1'dir.<sup>16,17</sup>

Bu çalışmada, güncel bilgiler ışığında çocuk ve adolesanlarda tiroid nodüllerine tanısal yaklaşım ve tedavi planı tartışılmıştır.

Çocuk ve adolesanlarda tiroid nodüllerine yaklaşım ile erişkin yaş grubundaki tiroid nodüllerine yaklaşım arasında bir farklılık var mıdır?

Klinik olarak veya rastlantısal olarak saptanan tiroid nodülünde öykü ve fizik muayene sırasında hangi bulgular nodülün habis olma potansiyelinin yüksek olduğuna işaret eder?

Tiroid nodülünün selim-habis ayrımının yapılmasında hangi yardımcı laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır? Benzer amaçla hangi görüntüleme yöntemi kullanılmalıdır? Hangi görüntüleme yöntemi bulguları kanser lehinedir?

Çocuklar ve adolesanlarda saptanan tiroid nodülünde selim veya habis ayrımının yapılmasında ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)'nin önemi nedir? Hangi durumlarda İİAB yapılmalıdır?

İİAB'de alınan materyalin sitolojik sonuçları neler olabilir ve gelen sonuca göre hastanın izleminde ne yapılmalıdır?

### 1. Çocuk ve adolesanlarda tiroid nodüllerine tanısal yaklaşım metotları ve tedavi planlanmasında erişkinlerden bir farklılık var mıdır?

Tiroid nodüllerine tanısal yaklaşım ile ilgili 2005-2010 yılları arasında beş farklı uzlaşma çalışması yapılmış<sup>6,12-15</sup> ve bu uzlaşma raporlarında çocuklarda da benzer önerilerde bulunulmuştur. Sitolojik tanıya göre habis olarak tanımlanan olgularda benzer cerrahi girişim ve ameliyat sonrası izlem önerilmiş, medikal tedavi için yaşa bağlı bazı farklı yaklaşımlar olabileceği bildirilmiştir.

### 2. Klinik olarak veya rastlantısal olarak saptanan tiroid nodülünde öykü ve fizik muayenede hangi bulgular nodülün habis olma potansiyelinin yüksek olduğunu düşündürür?

Tiroid nodülü tiroid bezinin veya baş-boyun bölgesinin rutin muayenesi sırasında saptanabilir. Baş-boyun bölgesinin tiroid bezi dışı hastalıklarında araştırma amaçlı kullanılan USG, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya sintigrafi yapılırken tiroid nodülü rastlantısal olarak saptanabilir. Bu aşamadan sonra ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile tiroid bezine odaklanılmalıdır. Tiroid nodülünün habis olabileceğini düşündüren öykü ve fizik muayene bulguları Tablo 1'de görülmektedir.

Geçmişte baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanması,<sup>16-19</sup> çevreden radyoaktif iyota maruz kalma<sup>20-22</sup> veya kemik iliği nakli için total vücut radyasyonu alınmış olması,<sup>23</sup> ailesel tiroid kanseri öyküsü (medüller tiroid kanseri) veya tiroid kanseri olasılığı yüksek sendromlar (Cowden sendromu, ailesel polipozis, Carney kompleksi, MEN2) nodülün habis olma olasılığını artırır. Nodülün hızlı büyüme potansiyeli göstermesi, patolojik servikal lenfadenopatinin eşlik etmesi, ses kısıklığı, etraf dokuya fikse ve sert parankimal yapı saptanması habis olma olasılığına işaret eden bulgulardır. Çocuklar veya adolesanlarda bilinen bir tiroid hastalığı olup olmadığı, guatrın eşlik edip etmediği, endemik iyot eksikliği bölgesinde yaşayıp yaşamadığı sorgulanmalıdır. Otoimmün tiroidit (Hashi-

**TABLO 1:** Tiroid nodülünün kanser olma olasılığını arttıran öykü ve fizik muayene bulguları.<sup>28</sup>

Baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanmış olması veya iyonizan radyasyona maruziyet
Ailede medüller tiroid kanseri veya MEN2 sendromu öyküsünün olması
Daha önce tiroid kanseri nedeni ile hemitiroidektomi yapılmış olması
< 20 veya > 70 yaş
Seks; erkek cinsiyet
Hızlı büyüyen nodül
Sert ve palpasyonla sınırları seçilemeyen nodül
Servikal lenfadenopatinin eşlik etmesi
Nodülün etraf dokuya fikse olması
Disfoni, disfaji, öksürük, dispne gibi semptomların eşlik etmesi

moto tiroiditi)<sup>24</sup> ve endemik iyot eksikliği bölgesinde yaşayanlarda kontrolsüz fazla iyot alınması tiroid kanseri gelişme riskini arttırmaktadır.<sup>25</sup> Endemik iyot eksikliği bölgesinde multinodüler guatr sık rastlanan bulgudur. Nodüllerin uzun süre tiroid stimulan hormon (TSH) ile uyarılması sonucu tiroid kanseri potansiyeli kazanabileceği bildirilmiştir.<sup>26,27</sup>

### 3. Tiroid nodülünün selim-habis ayrımının yapılmasında hangi yardımcı laboratuvar tetkikleri istenmeli ve hangi görüntüleme yöntemi kullanılmalıdır? Nodülün araştırılmasında hangi ultrasonografik değerlendirme bulguları nodülün habis olabileceği yönünde bildirilmelidir?

**a. Serum TSH:** Tiroid nodüllerinin araştırılmasında rutin olarak serum TSH seviyesine bakılmalıdır.<sup>13,28-30</sup> Serum TSH seviyesi baskılanmış ise hipertiroidi tanısını doğrulamak için serbest tri-iodotironin (sT<sub>3</sub>), serbest tiroksin (sT<sub>4</sub>) seviyesine bakılmalıdır. Hipertiroidi etiyolojisini aydınlatmak için tiroid sintigrafisi (Technetium<sup>99m</sup>Tc veya<sup>123</sup>I ile) yapılmalıdır. Eğer sintigrafide nodül kontrast tutulumu bez parankimine oranla daha belirgin ise nodül “hiperfonksiyone nodül” veya “sıcak nodül” olarak tanımlanır. Hiperfonksiyone nodülün habis olma potansiyeli düşüktür. Sıcak nodülün USG incelenmesinde kanser lehine şüpheli bulgu yok ve aile öyküsünde tiroid kanseri öyküsü yoksa İİAB yapılmayabilir. Serum TSH normalin üst sınırında veya daha yüksek değerlerde saptanırsa serbest T<sub>4</sub> ve tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO)’na bakılarak hipotiroidi etiyolojisi aydınlatılmalıdır.<sup>31</sup> Yüksek serum anti-TPO düzeyi, sert ve diffüz guatr otoimmün tiroidit lehine bulgulardır. Serum TSH’nin yüksek bulunduğu ve USG’de solid özellikte tiroid nodülü var ise nodülün habis olma potansiyeli yüksektir. Bu durumda İİAB ile sitolojik tanı yapılmalıdır.<sup>32</sup>

**b. Serum tiroglobulin (Tg):** Serum Tg seviyesi iyot tablosu ve tiroid bezinin büyüklüğü hakkında fikir verir. Tg birçok tiroid hastalığında yükseldiğinden tiroid nodüllerinin araştırılmasında selim-habis ayrımında duyarlı ve özgün tetkik değildir. Tg tiroid nodülünün özelliği hakkında ek fikir vermez. Bu nedenle tiroid nodüllerinin araştırılma-

sında rutin serum Tg seviyesine bakılması önerilmemektedir.<sup>28,33,34</sup>

**c. Serum kalsitonin:** Serum kalsitonin seviyesi medüller tiroid kanseri için bakılan tümör belirteci olup, kanser kitlesi ile doğru orantılı olarak yükselir.<sup>35</sup> Tiroid nodüllerinin rutin araştırılmasında serum kalsitonine bakılması konusunda fikir birliği yoktur. Bu konuda “European Thyroid Association (ETA)” ve “American Thyroid Association (ATA)” uzlaşısı konferansları önerileri arasında farklılık vardır.<sup>6,14</sup> ETA önerileri arasında serum kalsitoninin rutin ölçülmesi yer almaktadır.<sup>6,36</sup> ATA ise bu konuda bir öneride bulunmadığı gibi, diğer grupların tarama önerilerine karşı da görüş bildirmemiştir.<sup>14,28</sup> Bu konuda prospektif ve randomize olmayan çalışmalar yapılmıştır.<sup>37-40</sup> Serum kalsitonin düzeyinin 100 pg/mL üzerinde olması tiroid medüller kanseri lehine bulgu olarak kabul edilmektedir. Eğer ailede tiroid medüller kanser öyküsü varsa veya MEN2 sendromu bulguları eşlik ediyor veya sitolojik tanı medüller tiroid kanser lehine gelmiş ise serum kalsitonini ölçülmelidir. Tiroid medüller kanser prevalansının tiroit kanserleri arasında düşük oranda (%0.5) olması nedeni ile<sup>37,41,42</sup> tiroid nodüllerinin araştırılmasında rutin olarak serum kalsitonin ölçümü önerilmemektedir.

### d. Tiroid Nodülünün Araştırılmasında Görüntüleme Yöntemlerinin Yeri

**Ultrasonografi:** Tiroid bezinin parankimal lezyonlarının değerlendirilmesinde ilk başvurulacak görüntüleme yöntemi USG’dir.<sup>28</sup> Bu konuda beş uzlaşısı konferansında da ortak görüş bildirilmiştir.<sup>6,12-15</sup> Palpasyonda tiroid bezi normal ve tiroid kanser riski düşük ise rutin USG inceleme önerilmemektedir. Tiroid USG’sinin rutin endikasyonları arasında; ele gelen tiroid nodülü veya nodüler guatrın olması, baş-boyun bölgesine tiroid bezi dışındaki hastalıklar nedeni ile uygulanan BT veya MRG ile rastlantısal tiroid nodülü veya <sup>18</sup>FDG-PET sintigrafisinde tiroid dokusunda patolojik FDG tutulumu saptanması ve servikal lenfadenopatinin eşlik ettiği olgularda, hastanın tiroid kanseri açısından yüksek risk grubunda olması USG ile değerlendirilmesi gereken durumlardır.<sup>13,28</sup> Tiroid USG’si aşağıdaki sorulara yanıt verecektir;

1. Palpabl nodül gerçekten tiroid nodülü müdür?
2. Nodülün gerçek boyutları nedir?
3. Nodül selim mi, yoksa habis midir?
4. Şüpheli servikal lenfadenopati var mıdır?
5. Nodül %50'den fazla kistik komponent içermekte midir?
6. Nodül tiroid bezinin neresinde bulunmaktadır?

USG ile elde edilen bazı bulgular nodülün habis olma potansiyeline işaret eder (Tablo 2).<sup>13,43-49</sup> Bu nedenle tiroid nodülünün USG incelemesi standardize edilmelidir. USG standardizasyon kriterleri; nodül sayısı, nodülün pozisyonu, büyüklüğü, şekil ve sınır özellikleri, içeriği (solid veya kistik, ikisinin karışımı ise oranları), nodül ekojenitesi, mikrokalsifikasyon içerip içermediği ve nodül içi kanlanma özellikleri olarak sayılabilir.<sup>13</sup> Düzensiz hipoeoik nodül, tiroid bezi çevresindeki kaslara invazyon, tiroid bezi kapsülü dışına büyüme ve nüks laringeal sinir infiltrasyonu acil sitolojik inceleme endikasyonu oluşturan bulgulardır. Renkli Doppler USG incelemesinde nodül içerisinde kanlanma artışı, nodül parankiminde arteriyovenöz şantlar, damarların kıvrım yapmaları nodülün habis olma olasılığını arttıran bulgulardır. Şüpheli servikal lenfadenopatinin eşlik ettiği durum hariç, USG'de kanser düşündürecek özelliklerin tek başlarına duyarlılık ve özgünlükleri düşüktür. Habis

olma potansiyeli telkin ettiren USG bulgularının tek başlarına tanısal duyarlılığı mikrokalsifikasyonda %29-59, düzensiz sınırlara sahip olması durumunda %55.1-77.5 ve nodül içi kanlanma artışında %74.2 olarak bulunmuştur.<sup>13</sup> USG incelemesinde iki bulgunun (özellikle solid yapı ve mikrokalsifikasyon içermesi) eşlik etmesi nodülün %87-93 olasılıkla habis olduğunun göstergesi olarak kabul edilir.<sup>13</sup> Hipoeoik tiroid nodülünde yukarıda belirtilen USG bulgularından bir veya birkaçının eşlik etmesi habis olma olasılığının yüksek olduğunu gösterir.<sup>44</sup> Tiroid nodülü yapısal olarak kistik ve solid yapıların karışımından meydana gelebilir. Nodülün kistik yapıda olması selim anlamına gelmez. Papiller tiroid kanseri (PTK) kistik olabilir.<sup>50</sup> Ancak nodülün saf veya %75'ten fazlasının kistik olması habis olma olasılığının düşük olduğunu gösterir.

Folliküler tiroid kanseri (FTK) ve PTK'nin USG özellikleri farklıdır. PTK genellikle solid, hipoeoik, sıklıkla çevre dokuya infiltrasyon yapmış, düzensiz sınırları olan ve kanlanması artmış nodüllerden çıkar. Nodül içinde mikrokalsifikasyon PTK için özgün bulgu olup, kanser dokusundaki "*psammoma cisimcikleri*"ni temsil eder. Tiroid kanserlerinin sadece %30'unda mikrokalsifikasyon olması nedeni ile bu bulgunun tanısal duyarlılığı düşüktür. FTK ise izoeoik, bazen hiperekoik, kalın ve düzensiz haloya sahip olup, mikrokalsifikasyon içermeyen tiroid nodüllerinden kaynaklanır.<sup>51</sup> İki cm'nin altındaki FTK genellikle metastaz yapmamış kabul edilir.<sup>52</sup>

Tiroid nodülüne eşlik eden anormal servikal lenfadenopatinin USG incelemesinde yuvarlak görünümlü ve hilusu olmayan genişlemiş lenf nodülü şeklinde olması, kistik değişiklikler içermesi, mikrokalsifikasyon veya hipervaskülarizasyonun eşlik etmesi habis olma olasılığı lehine bulgulardır. Bu lenf nodülünden ve eşlik ettiği tiroid nodülünden nodül boyutuna bakılmaksızın İİAB yapılmalıdır.<sup>50</sup>

USG incelemesinde tiroid nodülünün selim karakterde olduğunu telkin ettiren bulgular da vardır. Nodülün saf kistik yapıda,<sup>47</sup> süngerimsi görünümde olması ve birden fazla sayıda mikrokistik

**TABLO 2:** Tiroid nodülünün ultrasonografi ile değerlendirilmesinde kanser düşündürecek bulgular.

Soliter nodül
Hipoeoik nodül
Nodül sınırlarında düzensizlik
Nodül içerisinde mikrokalsifikasyon
Doppler incelemede nodül içi kanlanmada artış
Nodül etrafında halo bulunmaması
Nodül boyunun eninden büyük olması
Farklı zamanlarda ultrasonografi ile değerlendirilen boyutlara göre hızlı büyüme eğilimi
Nodül parankiminde heterojenite
Lenfadenopatinin eşlik etmesi
Nodülün tiroid bezi kapsülü dışına büyümesi



oluşumların nodülün %50'sinden fazlasını oluşturması selim olma olasılığını (%99.7) arttırır.<sup>48,53,54</sup>

**Manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi:** MRG ve BT nodüler tiroid hastalığında habis lezyonlar için nadiren tanısal bilgiler verdiğinden rutin kullanılmamalıdır. MRG ve BT guatrın substernal uzandığı durumlarda yararlı bilgiler verebilir.

**Tiroid sintigrafisi:** Tiroid nodüllerinin araştırılmasında geçmişte çok sık kullanılan bu tetkik, günümüzde uzlaşi raporlarında önerilen rutin görüntüleme tetkikleri arasında yoktur.<sup>6,13,28</sup> Tiroid sintigrafisi yapılmasının dört özel durumda endikasyonu vardır;

1. Soliter tiroid nodülünde veya multinodüler guatr olgularında serum TSH baskılanmışsa,
2. Ektopik veya retrosternal guatr şüphesinde,
3. İyot eksikliği bölgesinde TSH normalin alt sınırında veya baskılanmışsa ya da tiroid nodülü veya multinodüler guatr varlığında,
4. İİAB sitolojik raporunda folliküler tiroid kanseri gelmiş ise.

#### 4. Çocuklar ve adolesanlarda tiroid nodülünün selim-habis ayrımının yapılmasında İİAB'nin önemi nedir? Hangi durumlarda İİAB yapılmalıdır?

Erişkinlerde olduğu gibi, çocuklarda da tiroid nodülünün cerrahi tedavi öncesi selim-habis ayrımında en ekonomik ve güvenilir yol İİAB yapılmasıdır.<sup>55-58</sup> İİAB ile sitolojik tanı %95 duyarlılıkta, %86 özgünlükte ve %90 doğrulukta konulabilir<sup>11</sup> Metot olarak İİAB palpasyon veya USG eşliğinde yapılmaktadır. Tiroid nodülünden İİAB endikasyonu için bazı uzlaşi raporları nodülün büyüklüğü ve USG özellikleri, başka bir uzlaşi raporunda ise nodülün klinik ve USG özellikleri ön plana çıkarılmıştır (Tablo 3). ATA<sup>14</sup> ve ETA,<sup>6</sup> İİAB endikasyonu kararını nodülün büyüklüğünü ön plana çıkararak vermişlerdir. "American Association of Clinical Endocrinologist and Association of Medici Endocrinologi (AACE/AME)",<sup>13</sup> "Society of Radiologist in Ultrasound (SRU)"<sup>12</sup> ve "National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference (NCI-TFNASSC)"<sup>15</sup> USG bulgularını ve nodül büyüklü-

ğünü birlikte dikkate alarak önerilerde bulunmuşlardır (Tablo 3). SRU ve AACE/AME nodülünden İİAB'nin USG eşliğinde yapılmasını önermektedir.<sup>12,13</sup> ATA ve NCI-TFNASSC, ele gelen ve %25'ten az kistik komponenti olan nodüle palpasyon veya USG eşliğinde biyopsi yapılabileceğini önermektedir.<sup>14,15</sup> Retrospektif çalışmalarda palpasyon eşliğinde İİAB yerine USG eşliğinde yapılan İİAB'lerde tanısal olmayan örnekleme veya yalancı negatif sitolojik tanı oranları düşük bulunmuştur.<sup>59,60</sup> Bunun için "tanısal olmayan İİAB materyali" bildirilen nodüllerde tekrar İİAB USG eşliğinde yapılmalıdır.<sup>28</sup> Posterior yerleşimli nodüllerde de İİAB mutlaka USG eşliğinde yapılmalıdır.<sup>28,61</sup> Karışık yapıda (solid + kistik) nodül %50'den fazla kistik komponent içeriyorsa, USG eşliğinde solid komponentten İİAB planlanır. USG'de inceleme sonucunda süngerimsi veya saf kistik yapıdaki tiroid nodülünden rutin biyopsi önerilmemektedir.<sup>62</sup>

En geniş çapı  $\geq 10$  mm olan soliter tiroid nodülünün USG ile değerlendirilmesinde nodül sınırları düzensiz ve nodül içi vaskülaritede artış varsa, nodülün boyu eninden uzun ve/veya mikrokalsifikasyon içeriyorsa mutlaka İİAB yapılmalıdır.<sup>13,63</sup>

Bir cm altındaki tiroid nodüllerinde rutin İİAB önerilmemektedir. Nodül 1 cm'nin altında olmasına rağmen USG değerlendirmesinde solid, hipoekoik ve mikrokalsifikasyon içeriyorsa, mikropapiller tiroid kanseri olma olasılığı yüksektir.<sup>64</sup> Bu kanserler genellikle baş-boyun bölgesinde şüpheli lenf bezlerinin araştırılması sırasında raslantısal tanırlarlar.<sup>64-66</sup> Bu nedenle 1 cm'den küçük tiroid nodülü olan bir hastanın USG incelemesinde şüpheli santral ve lateral servikal lenf bezleri çok dikkatli değerlendirilmelidir. Klinik olarak ve USG ile anormal lenf nodu saptanırsa bu lenf nodundan da İİAB yapılmalıdır. Bir cm'nin altındaki tiroid nodülünün USG özelliklerinin normal olduğu ve anormal servikal lenfadenopatinin eşlik etmediği durumda bile İİAB yapılması gereken bazı özel durumlar;

1) Ailede PTK öyküsü olması,<sup>67</sup>

2) Küçük yaşlarda radyoaktif iyota maruz kalınması veya baş-boyun bölgesine radyoterapi öyküsünün olması,<sup>68-71</sup>

**TABLO 3:** Farklı uzlaşi raporlarının ince iğne aspirasyon biyopsisi endikasyonları.

Uzlaşi raporu	Nodül tipi	İnce iğne aspirasyon biyopsisi için öneri
"American Thyroid Association (ATA)" <sup>14</sup>	Soliter	1. Nodül > 1-1.5 cm veya 2. Nodül < 1 cm ve şüpheli USG bulgusu, baş-boyun bölgesine geçmişte radyasyon öyküsü veya ailede tiroid kanseri öyküsünün bulunması 1 ≥ 2 veya daha fazla ≥ 1-1.5 cm nodül ve şüpheli ultrasonografik bulgu veya; 2. Nodüllerde USG ile şüpheli bulgu yok ve nodüller USG benzer ise,
	Çoklu	İİAB sadece en büyük nodülden yapılmalıdır
"American Association of Clinical Endocrinologist and Associazione Medici Endocrinologi (AAACE/AME)" <sup>13</sup>	Soliter	1. Palpabl nodül veya 2 Hipoekoik nodül ≥ 1 cm şu özelliklerden bir veya birkaçı varsa; düzensiz sınır, intranodüler vaskülarite artışı, boyu eninden uzun veya mikrokalsifikasyon veya 3. Nodül< 10 mm ve şüpheli USG bulguları veya yüksek risk öyküsü eşlik ediyorsa veya 4. Nodül herhangi büyüklükte olup, baş-boyun bölgesine radyasyon uygulanmış olması veya tiroid medüller kanseri açısından aile öyküsü varsa veya multipl endokrin neoplazi 2 öyküsü varsa veya 5. Nodül herhangi büyüklükte, nodül ekstrakapsüler alana doğru büyüme gösteriyor, metastatik servikal lenfadenopati eşlik ediyorsa;
	Çoklu	1. USG'de şüpheli bulgular olan nodül
"European Thyroid Association (ETA)" <sup>16</sup>	Soliter	1. Nodül ≥ 1 cm veya 2. Nodül< 1 cm, solid, hipoekoik, USG'de mikrokalsifikasyon var veya malignansi açısından pozitif kişisel öykü olması
	Çoklu	1.Tiroid USG'de ve sintigrafide saptanan dominant nodül
"Society of Radiologist in Ultrasound (SRU)" <sup>12</sup>	Soliter	1. Nodül ≥ 1 cm ve mikrokalsifikasyon içeriyorsa veya 2. Nodül ≥ 1.5 cm solid veya soliter komponent hakim veya kaba kalsifikasyon veya 3. Nodül ≥ 2 cm ve mikst solid/kistik karışımı, kistik komponent hakim, solid mural komponent veya 4. Yukarıdaki özelliklerden hiçbiri, ancak zaman periyodunda hızlı büyüme eğilimli veya 5. Anormal servikal lenfadenopati eşlik ediyorsa 6. Nodül tama yakın kistik özelliklerle ve yukarıdaki İİAB özelliklerinden hiçbirine sahip değilse İİAB yapılmaz
	Çoklu	1. Soliter nodüllerin bir veya birkaç özelliğine sahip bir veya birkaç nodülden İİAB yapılabilir
"National Cancer Institute Thyroid Fine"	Soliter	1. Nodül> 1-1.5 cm, basit kistik nodül değil ise veya 2. Herhangi büyüklükte nodül USG'de şüpheli bulgular var ise
NeedleAspiration State of the Science Conference NCI (TFNASSC) <sup>15</sup>	Çoklu	1. Spesifik öneri yok

3) Daha önce tiroid kanseri nedeni ile hemitiroidektomi yapılmış olması;

4) <sup>18</sup>FDG-PET sintigrafisinde patolojik FDG tutulumu olan tiroid nodülünün eşlik ettiği durumlar,<sup>13,28</sup>

5) Nodülün ekstrakapsüler büyümesi<sup>13</sup>

İİAB endikasyonlarını oluşturur.

Multinodüler guatr olgularında İİAB USG eşliğinde yapılmalıdır. Multinodüler guatrda her no-

dülün habis olma olasılığı soliter tiroid nodülü ile aynıdır.<sup>44,70</sup> Dolayısıyla soliter tiroid nodülü için geçerli İİAB endikasyonları multinodüler guatr için de geçerlidir. Multinodüler guatrda hangi nodülden İİAB yapılması gerektiği konusunda tam bir uzlaşi yoktur. Bazı uzlaşi önerilerinde USG ile saptanan dominant nodülden İİAB yapılması önerilmektedir.<sup>6</sup> Diğer uzlaşi raporlarında nodüllerin USG özelliklerine göre solid nodüldeki İİAB kriterleri ön plana çıkarılmaktadır (Tablo 3).<sup>13-15</sup> Sadece

dominant nodülden İİAB yapılması, diğer nodüllerden çıkabilecek tiroid kanserlerinin atlanması na neden olabilir.<sup>44</sup> Bu nedenle iki veya daha fazla nodül var ise nodüller USG ile dikkatlice değerlendirilmelidir. Nodülün büyüklüğünden ziyade USG ile habis olasılığı telkin ettiren şüpheli nodül veya nodüllerden İİAB yapılmalıdır.<sup>13,15</sup> Eğer tüm nodüller benzer USG özellikleri taşıyor ve habis olasılığı düşündürecek ipucu bulguları izlenmiyorsa dominant nodülden biyopsi yapılabilir.<sup>6,28</sup> Diğer taraftan multinodüler guatr olgularında serum TSH normalin alt sınırında veya baskılanmış ise otonom nodül veya nodüllerin olma olasılığı vardır. Bu durumda tiroid sintigrafisi (Technetium <sup>99m</sup>Tc veya <sup>123</sup>I ile) yapılmalı ve USG görüntüleri ile karşılaştırılmalıdır.<sup>6</sup> Tiroid parankimi ile eş değer veya hipoeoik tiroid nodülünden biyopsi yapılmalıdır.

### 5. İİAB alınan materyalin sitolojik sonuçları

İİAB'de sitolojik incelemesinde dört olasılıkla karşılaşılır:

1. Habis tiroid nodülü,
2. Tanısal olmayan İİAB materyali,
3. Şüpheli veya karar verilemeyen İİAB materyali,
4. Selim tiroid nodülü.

Çocuklar ve adolesanlarda tiroid nodülünün İİAB materyali sitolojik inceleme sonucu %60 civarında selim,<sup>72</sup> %15-20 habis, %5 şüpheli ve %15-20 civarında tanısal olmayan örnekleme şeklinde bildirilmektedir.<sup>2,9-11,56,72-77</sup> Erişkinlerde olduğu gibi çocuklar ve adolesanlarda da en sık rapor edilen tiroid kanseri PTK (%75-80) olup, bunu FTK (%10-20), Hurthle hücreli kanser (%5), daha az sıklıkla medüller tiroid kanseri (%3-5), anaplastik kanser (%1-2) ve metastatik kanserler izlenmektedir.<sup>10,78</sup> İİAB sonucuna göre nasıl davranılması gerektiği Şekil 1'de akım şeması olarak görülmektedir.

**Habis sitoloji:** Sitoloji PTK kanseri olarak bildirilmiş ise bundan sonra cerrahi tedavi seçeneği tercih edilmelidir.<sup>6,12-16,28,79</sup> Günümüzde preoperatif sitolojik tanı konulan diferansiye tiroid kanserinin selim veya habis seyir gösterip göstermeyeceğini tespit etmek önceden mümkün değildir. Bu nedenle cerrahi girişim işlemi sırasında tiroi-

dektomi ve lenfadenektomi yapılmaktadır. Bu olguların çoğunda cerrahi tedaviye ek olarak radyoaktif iyot tedavisi önerilmektedir.<sup>80</sup> Diferansiye tiroid kanserlerinde bu tedavi yaklaşımı prognozu olumlu yönde etkilemektedir.<sup>81</sup> Ancak bazı olgularda bu şekilde agresif cerrahi girişim gerekli olmayabilir. Eğer sitolojik tanı PTK ise totale yakın veya total tiroidektomi önerilmektedir.<sup>79,81-83</sup> Tiroidektomi öncesi USG ile servikal lenf düğümleri incelenmelidir. Tiroidektomi işlemi sırasında boyun santral bölümündeki lenf düğümlerinin, gerekirse lateral servikal lenf düğümlerinin de çıkarılması gerekebilir. Metastatik hastalık doğrulanırsa, lezyon tarafında selektif boyun diseksiyonu yapılmaktadır.<sup>82,83</sup>

Eğer sitoloji FTK olarak bildirilmişse <sup>123</sup>I sintigrafisi yapılmalıdır. Sintigrafide otonom fonksiyone nodül saptanmaz ise lobektomi veya totale yakın tiroidektomi önerilmektedir. Sitolojik inceleme "şüpheli PTK" ise radionükleid sintigrafi yapılmadan lobektomi veya total tiroidektomi yapılabilir. Sitolojik tanı kötü diferansiye FTK, Hurthle hücreli tümör veya medüller tiroid kanseri ise daha agresif tedavi yaklaşımı planlanmalıdır. Bu olgularda multidisipliner yaklaşım önerilmektedir.<sup>83,84</sup>

**Tanısal olmayan İİAB materyali:** Biyopsi materyalinin selim veya habis olarak kesin yorumlanabilmesi için nodülün en az 6 follikül ve her grubunun 10-15 hücre içermesi gerekmektedir.<sup>84</sup> Tanısal olmayan biyopsi materyali gerek follikül sayısının gerekse hücre sayısının sitolojik tanı açısından yetersiz olmasından kaynaklanmaktadır.<sup>85-87</sup> Tanısal olmayan biyopsi materyaline genellikle kistik nodülden palpasyon eşliğinde İİAB yapılması, nodülün 10 mm'den küçük olması ve nodül lokalizasyonunun tiroid bezi posteriorunda olması durumlarında karşılaşılmaktadır. Tanısal olmayan biyopsi materyalinden sonra tekrar İİAB USG eşliğinde yapılırsa, %50-75 oranında tanısal materyal alınabilir.<sup>61,73</sup> Buna rağmen USG eşliğinde tekrarlanan İİAB'de %7 oranında "tanısal olmayan İİAB materyali" bildirilmektedir. Bu nedenle hastaya veya ailesine ilk İİAB yapılırken %5-15 olasılıkla tanısal olmayan materyal rapor edilebileceği, bu durum karşısında tekrar İİAB gerekebileceği izah



edilmelidir. Tanısal olmayan İİAB olgularında tekrarlanan İİAB'de %5-10 oranında kanser tanısı konulduğu bildirilmiştir.<sup>61,88-90</sup> Tekrarlanan İİAB'de "tanısal olmayan İİAB" olarak bildirilmişse, izlenecek yol ya bu olguların yakın takibe alınması ya da cerrahi olarak tedavi edilmesidir. Özellikle solid nodülden alınan materyal tanısal özellikte değilse, cerrahi tedavi seçeneği tercih edilmelidir.

**Şüpheli veya karar verilemeyen sitolojik materyal:** Sitolojik olarak kanser lehine bulgular olmasına karşın, tam olarak kanser kriterlerinin karşılanamadığı aspirasyon biyopsi bulgusudur. Bu olgular halen kanser riski taşımaktadır. Bu nodüllerin %15-30 olasılıkla FTK, Hurthle hücreli kanser, şüpheli PTK veya lenfoma olabileceği bildirilmiştir.<sup>13,91,92</sup> Şüpheli sitolojik materyal bildirilen hastanın erkek olması, nodül büyüklüğünün > 4 cm olması,<sup>93</sup> yaşlı olması<sup>94</sup> ve sitolojik materyalde atipi bulunması,<sup>95</sup> habis olma potansiyelinin yüksek olduğuna dair ipuçlarıdır. Sitolojik açıdan şüpheli olarak bildirilen nodül çapının < 1 cm olması, patolojik lenf düğümünün eşlik etmemesi, öyküde ve USG'de kanser lehine bulgu olmaması durumunda cerrahi tedavi olarak lobektomi ile birlikte isthmektomi yapılması yeterli olabilir.

İİAB materyali şüpheli olarak bildirilen tiroid nodüllerinde cerrahi öncesi kanser açısından risk olup olmadığını belirlemek için moleküler belirteçlerden yararlanılabilir. Bu amaçla bakılan moleküler belirteçler *galectin-3*,<sup>96</sup> *sitokeratin*, *BRAF*, *Ras*, *RET/PTC* dir.<sup>97-99</sup> Bu belirteçlere henüz rutin olarak bakılmamaktadır.

Günümüzde şüpheli sitolojik materyal bildirilen tiroid nodüllerinin araştırılmasında <sup>18</sup>FDG-PET sintigrafisi de selim-habis ayrımında kullanılmaktadır.<sup>100</sup> <sup>18</sup>FDG-PET sintigrafisi, duyarlılığı yüksek, ancak özgünlüğü düşük bir görüntüleme tekniğidir.

**Selim sitoloji:** Selim sitoloji bildirilen tiroid nodülleri içerisinde selim kolloid nodül, makrofolliküler adenom, lenfositik tiroidit, granümatöz tiroidit veya selim kist bulunmaktadır. Bu olgularda daha ileri araştırmaya gerek yoktur.<sup>28</sup> Selim olarak bildirilen tiroid nodülleri 6-18 ay periyodlar ile USG eşliğinde değerlendirilmelidir. Çünkü İİAB'de

sitolojik tanıda yalancı negatif tanı konulma oranı düşük, ancak ihmal edilemeyecek orandadır.<sup>101,102</sup> Özellikle > 4 cm olan nodüllerin İİAB'de yalancı negatif sitolojik tanı oranı yüksektir.<sup>103</sup> İİAB materyalinde yalancı tanı koyma oranı palpasyon eşliğinde yapılan İİAB materyallerinde %1-3, USG eşliğinde yapılan İİAB materyallerinde ise %0.6 olarak bildirilmiştir.<sup>104,105</sup> Nodülün klinik olarak izlemi sırasında büyüme eğiliminde olması tek başına kanser telkin ettirecek özellikte değildir. Bu nodülden tekrar İİAB yapılması için hangi büyüme değerinin eşik değer olarak kullanılacağı konusunda uzlaşma yoktur. Bazı gruplar nodül hacminde %15'lik artışı, bazıları ise ortalama nodül çapındaki artışın kriter olarak kullanılmasını önermektedir.<sup>106,107</sup> Nodül çapındaki %50'lik artış veya azalma nodül hacminde önemli değişiklik olduğunu göstermektedir.<sup>108,109</sup> Eğer nodül stabil ise izlem periyodu açılabilir. Eğer nodülün palpasyon ve USG ile değerlendirilmesinde büyüme saptanıyorsa (hacminde %50'nin üzerinde, en az iki çapında %20'nin üzerindeki artış, solid nodülden >2 mm'lik artış) USG eşliğinde İİAB tekrarlanmasını gerektirmektedir.

Selim tiroid nodüllerinde levotiroksin ile TSH baskılanmasının amacı, mevcut nodül veya nodüllerin küçültülmesi ve yeni nodüllerin çıkmasının engellenmesidir. Birçok randomize kontrollü çalışma ve üç meta-analizde bu tedavi yaklaşımının sınırda iyot eksikliği bölgelerinde yaşayan hastaların tiroid nodüllerinde anlamlı küçülme yaptığı ve yeni nodüllerin çıkmasını engellediği bildirilmiştir. Levotiroksin ile TSH baskılama tedavisi iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayan yaşlı ve nodülü küçük olan hastalarda, nodüler guatrı olan ve fonksiyonel otonomi bulgusu olmayan hastalarda tercih edilmelidir. İyot eksikliği bulunmayan bölgelerde levotiroksin tedavisiyle TSH baskılanması çalışmalarında sadece %17-25 olguda nodülün %50'den daha fazla küçültülebildiği bildirilmiştir. Levotiroksin tedavisi kesildikten sonra nodüllerin tekrar büyüme eğilimine girdiği izlenmiştir. Diğer taraftan, nodülden anlamlı küçülme sağlanması için çok uzun süre bu tedaviye devam etme zorunluluğunun olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle iyot eksikliği olmayan bölgelerde TSH baskılama tedavisi

önerilmemektedir.<sup>110-112</sup> Levotiroksin tedavisi ile nodülde küçülme eğilimi yok, hatta büyüme eğilimi varsa, İİAB tekrarlanmalıdır. Serum TSH değerini baskılayacak levotiroksin dozunun subklinik hipertiroidiye yol açabileceği de unutulmamalıdır. Büyük tiroid nodülü ve guatrı olanlara, fonksiyonel otonomi kazanmış nodüllere, İİAB'de yeterli örnekleme yapılamamış nodüllere, TSH < 1 mIU/mL ise osteoporoz ve kardiyovasküler hastalığı olanlara TSH süpresyon tedavisi uygulanmamalıdır.

Kistik nodül sitolojik olarak selim ise kistin tekrarlama olasılığı yüksektir (%60-90). Bu hastaların da klinik olarak izlenmesine devam edilmelidir.<sup>113,114</sup> Tekrar semptomatik kistik sıvı toplanması gerçekleşir ise cerrahi olarak, lazer uygulaması veya kist içerisine perkütan etanol enjeksiyonu

(PEE) yapılmalıdır. PEE'nin başarı şansı %75-80'dir.<sup>114-116</sup> bu uygulamanın komplikasyonları lokal ağrı, yüzde kızarma, baş dönmesi ve ses kısıklığıdır. Ayrıca, lazer ve PEE deneyimi çocuk ve adolesan olgularda sınırlıdır.

Sonuç olarak; habis tiroid nodülleri riskinin çocukluk çağında erişkinlerden fazla olması nedeni ile geciktirilmeden araştırılmalıdır. Dikkatli öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile riskli hastalar belirlenmelidir. İABB geciktirilmeden selim-habis ayırımı yapılmalıdır. Habis olanların erken cerrahi tedavi ile morbidite ve mortalite azaltılmalıdır. Tümör selim saptanırsa, gereksiz tetkik ve cerrahi girişimlerin önüne geçilmiş olacaktır. Tiroid nodüllerinin araştırılmasında uzlaşma raporlarının önerileri doğrultusunda hareket edilmesi önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

- Kirkland RT, Kirkland JL, Rosenberg HS, Harberg FJ, Librik L, Clayton GW. Solitary thyroid nodules in 30 children and report of a child with a thyroid abscess. *Pediatrics* 1973;51(1): 85-90.
- Millman B, Pellitteri PK. Nodular thyroid disease in children and adolescents. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116(6 Pt 1):604-9.
- Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26(1): 189-218.
- Sheppard M, Franklyn JA. Management of the single thyroid nodule. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37(5):398-401.
- Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992;93(4):363-9.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):787-803.
- Rego-Iraeta A, Perez-Mendez LF, Mantinan B, Garcia-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in Northwestern Spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009;19(4): 333-40.
- Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(3):784-91.
- Raab SS, Silverman JF, Elsheikh TM, Thomas PA, Wakely PE. Pediatric thyroid nodules: disease demographics and clinical management as determined by fine needle aspiration biopsy. *Pediatrics* 1995;95(1):46-9.
- Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E, Weber G, Crino A, Andreo M, et al. Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4644-8.
- Hung W. Solitary thyroid nodules in 93 children and adolescents, a 35-years experience. *Horm Res* 1999;52(1):15-8.
- Society of Radiologists in Ultrasound. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237(3):794-800.
- American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. Endocr Pract* 2006;12(1):63-102.
- American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16(2):109-42.
- Cibas ES, Alexander EK, Benson CB, de Agustín PP, Doherty GM, Faquin WC, et al. Indications for thyroid FNA and pre-FNA requirements: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008;36(6):390-9.
- O'Gorman CS, Hamilton J, Rachmiel M, Gupta A, Ngan BY, Daneman D. Thyroid cancer in childhood: a retrospective review of childhood course. *Thyroid* 2010;20(4):375-80.
- Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer* 2001;85(9):1335-9.
- Refetoff S, Harrison J, Karanfilski BT, Kaplan EL, De Groot LJ, Bekerman C. Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood. *N Engl J Med* 1975;292(4):171-5.
- 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9): 3227-32.

20. Pacini F, Vorontsova T, Demidchik E, Molinaro E, Agate L, Romei C, et al. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3563-9.
21. Baverstock K, Egloff B, Pinchera A, Ruchti C, Williams D. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 1992;359(6390):21-2.
22. Leenhardt L, Aurengo A. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in children. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14(4):667-77.
23. Curtis RE, Rowings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socié G, Travis LB, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997;336(13):897-904.
24. Replinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, Chen H. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res* 2008;150(1):49-52.
25. Huszno B, Szybiński Z, Przybylik-Mazurek E, Stachura J, Trofimiuk M, Buziak-Bereza M, et al. Influence of iodine deficiency and iodine prophylaxis on thyroid cancer histotypes and incidence in endemic goiter area. *J Endocrinol Invest* 2003;26(2 Suppl):71-6.
26. Braverman LE. Iodine and the thyroid: 33 years of study. *Thyroid* 1994;4(3):351-6.
27. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid* 2001;11(5):483-6.
28. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
29. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 1996;42(1):140-5.
30. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13(1):3-126.
31. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):561-6.
32. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4295-301.
33. Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso L, Doveri F, Baschieri L. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J Endocrinol Invest* 1980;3(3):283-92.
34. Date J, Feldt-Rasmussen U, Blichert-Toft M, Hegedüs L, Graversen HP. Long-term observation of serum thyroglobulin after resection of nontoxic goiter and relation to ultrasonographically demonstrated relapse. *World J Surg* 1996;20(3):351-6.
35. Cohen R, Campos JM, Salaün C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(2):919-22.
36. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009;19(6):565-612.
37. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):163-8.
38. Hahn JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ, et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001;11(1):73-80.
39. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):338-41.
40. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):450-5.
41. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003;24(1):102-32.
42. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):338-41.
43. Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, Fediaevsky LD, Delbot T, Le Guillouic D, et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(1):24-8.
44. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):1941-6.
45. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60(1):21-8.
46. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM* 2007;100(1):29-35.
47. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, 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.
48. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, et al; Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro-and Head and Neck Radiology. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation-multicenter retrospective study. *Radiology* 2008;247(3):762-70.
49. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer* 2006;13(2):427-53.
50. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001;11(12):2411-24.
51. Jeh SK, Jung SL, Kim BS, Lee YS. Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor. *Korean J Radiol* 2007;8(3):192-7.
52. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005;103(11):2269-73.
53. Moon WJ, Kwag HJ, Na DG. Are there any specific ultrasound findings of nodular hyperplasia ("leave me alone" lesion) to differentiate it from follicular adenoma? *Acta Radiologica* 2009;50(4):383-8.
54. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, Bennett G, Oweity T, Macari M, et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(1):207-13.
55. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc* 1994;69(1):44-9.
56. Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract* 2003;9(2):128-36.

57. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24(4):663-710.
58. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993;118(4):282-9.
59. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8(1):15-21.
60. Carneci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid* 1998;8(4):283-9.
61. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(11):4924-7.
62. Wartofsky L. Highlights of the American Thyroid Association Guidelines for patients with thyroid nodules or differentiated thyroid carcinoma: the 2009 revision. *Thyroid* 2009;19(11):1139-43.
63. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126(3):226-31.
64. Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, Watanabe S. Papillary microcarcinoma. *World J Surg* 2008;32(5):747-53.
65. Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kamayama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg* 2003;237(3):399-407.
66. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2004;28(5):498-501.
67. Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10):5747-53.
68. Schneider AB, Ron E, Lubin J, Stovall M, Gierlowski TC. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(2):362-9.
69. Shibata Y, Yamashita S, Masyakin VB, Panasyuk GD, Nagataki S. 15 years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer. *Lancet* 2001;358(9297):1965-6.
70. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000;133(9):696-700.
71. Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. *Acta Cytol* 1987;31(5):587-90.
72. Sheppard MC, Franklyn JA. Management of the single thyroid nodule. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37(5):398-401.
73. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Endocr Pract* 1995;1(6):410-7.
74. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993;118(4):282-9.
75. Caruso D, Mazzaferri EL. Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *Endocrinologist* 1991;1(2):194-202.
76. Jeffrey PB, Miller TR. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. *Pathology (Phila)* 1996;4(2):319-35.
77. Feinmesser R, Lubin E, Segal K, Noyek A. Carcinoma of the thyroid in children-a review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10(6):561-8.
78. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. *Clin Lab Med* 1993;13(3):699-709.
79. Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, Clark OH, Cooper DS, Daniels GH, et al; Thyroid Carcinoma Task Force. AAACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *Endocr Pract* 2001;7(3):202-20.
80. Mazzaferri EL. Managing small thyroid cancers. *JAMA* 2006;295(18):2179-82.
81. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97(5):418-28.
82. Mazzaferri E. Thyroid cancer: impact of therapeutic modalities on prognosis. In: Fagin JA, ed. *Thyroid Cancer*. 1sted. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers; 1998. p.255-84.
83. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338(5):297-306.
84. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer* 2007;111(6):508-16.
85. McHenry CR, Walfish PG, Rosen IB. Non-diagnostic fine needle aspiration biopsy: a dilemma in management of nodular thyroid disease. *Am Surg* 1993;59(7):415-9.
86. Schmidt T, Riggs MW, Speights VO Jr. Significance of nondiagnostic fine-needle aspiration of the thyroid. *South Med J* 1997;90(12):1183-6.
87. MacDonald L, Yazdi HM. Nondiagnostic fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland: a diagnostic dilemma. *Acta Cytol* 1996;40(3):423-8.
88. de los Santos ET, Keyhani-Rofagha S, Cunningham JJ, Mazzaferri EL. Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions. *Arch Intern Med* 1990;150(7):1422-7.
89. Yeh MW, Demircan O, Ituarte P, Clark OH. False-negative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid* 2004;14(3):207-15.
90. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008;36(6):425-37.
91. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351(17):1764-71.
92. Gharib H, Goellner JR, Zinsmeister AR, Grant CS, van Heerden JA. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: the problem of suspicious cytologic findings. *Ann Intern Med* 1984;101(1):25-8.
93. Tuttle RM, Lemar H, Burch HB. Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. *Thyroid* 1998;8(5):377-83.
94. Tyler DS, Winchester DJ, Caraway NP, Hickey RC, Evans DB. Indeterminate fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma. *Surgery* 1994;116(6):1054-60.
95. Kelman AS, Rathan A, Leibowitz J, Burstein DE, Haber RS. Thyroid cytology and the risk of malignancy in thyroid nodules: importance of nuclear atypia in indeterminate specimens. *Thyroid* 2001;11(3):271-7.
96. Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, Volante M, Arecco F, Rossetto R, et al; Italian Thyroid Cancer Study Group (ITCSG). Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. *Lancet Oncol* 2008;9(6):543-9.
97. Sapio MR, Posca D, Raggioli A, Guerra A, Marotta V, Deandra M, et al. Detection of RET/PTC, TRK and BRAF mutations in preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(5):678-83.
98. Nikiforov YE, Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(6):2092-8.



99. Franco C, Martínez V, Allamand JP, Medina F, Glasinovic A, Osorio M, et al. Molecular markers in thyroid fine-needle aspiration biopsy: a prospective study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2009;17(3):211-5.
100. Mitchell JC, Grant F, Evenson AR, Parker JA, Hasselgren PO, Parangi S. Preoperative evaluation of thyroid nodules with 18FDG-PET/CT. *Surgery* 2005;138(6):1166-74.
101. Carneci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid* 1998;8(4):283-9.
102. Ylagan LR, Farkas T, Dehner LP. Fine needle aspiration of the thyroid: a cytohistologic correlation and study of discrepant cases. *Thyroid* 2004;14(1):35-41.
103. McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, Ohori NP, Carty SE, Yim JH. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery* 2007;142(6):837-44.
104. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8(1):15-21.
105. Erdogan MF, Kamel N, Aras D, Akdogan A, Baskal N, Erdogan G. Value of re-aspirations in benign nodular thyroid disease. *Thyroid* 1998;8(12):1087-90.
106. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Int Med* 2003;138(4):315-8.
107. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Rinaldi R, Bacci V, et al. Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(3):780-3.
108. Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JL, Kivisari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. *Radiology* 2000;215(3):801-6.
109. Oertel YC, Miyahara-Felipe L, Mendoza MG, Yu K. Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs. *Thyroid* 2007;17(11):1061-6.
110. Wemeau JL, Caron P, Schwart C, Schlienger JL, Orgiazzi J, Cousty C, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(11):4928-34.
111. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4154-9.
112. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Rinaldi R, Bacci V, et al. Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(3):780-3.
113. Bennedbaek FN, Hegedüs L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5773-7.
114. Valcavi R, Frasoldati A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract* 2004;10(3):269-75.
115. Antonelli A, Campatelli A, Di Vito A, Alberti B, Baldi V, Salvioni G, et al. Comparison between ethanol sclerotherapy and emptying with injection of saline in treatment of thyroid cysts. *Clin Investig* 1994;72(12):971-4.
116. Verde G, Papini E, Pacella CM, Gallotti C, Delpiano S, Strada S, et al. Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41(6):719-24.