

## Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesinde Klinik, Ultrasonografik ve Sitopatolojik Bulguların Yeri

Ece Harman, Gökçen Ünal Kocabaş, Hüseyin Can

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği  
İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği

### ÖZET

#### Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesinde Klinik, Ultrasonografik ve Sitopatolojik Bulguların Yeri

İyot eksikliği olan bölgelerde yaşayan kadınlarda tiroid nodülü insidansı artmıştır. Çocukluk çağında veya adolesan dönemde iyonize radyasyona maruz kalmış bireylerde ise hem tiroid nodülü hem de tiroid kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Tiroid nodülü varlığında; hastanın yaşı, nodülün boyutu, serum tirotropin düzeyleri, tiroid otoimmün hastalığı öyküsü, nodülün sıcak ya da soğuk olması, nodülün ultrasonografi bulguları değerlendirilmeli ve tiroid kanseri riski ortaya konmalıdır. Tiroid nodüllerinin incelenmesi için ince iğne aspirasyon biyopsisi yöntemi önerilmektedir. Ancak, sitolojik değerlendirme olguların %10-30'unda kesin sonuç verememektedir. Belirsiz sitolojiye sahip nodüllere yaklaşım ve başlangıçtaki ince iğne aspirasyon biyopsisi incelemesi sonucu benign olan nodüllerin izlem süreci tartışmalıdır. Bethesda sitolojik sistemi ve tiroid nodüllerinin sitolojik örneklerinde çeşitli moleküler belirteçlerin değerlendirilmesi tiroid malignitesi tanısında doğruluk oranını arttırmaktadır. Bu derlemede, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi sürecinde yararlanılabilecek değişkenler ve bunların uygulamaya yansımaları incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroid Nodülü, Ultrasonografi, İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, Kanser

### ABSTRACT

#### The Role of Clinical, Ultrasonographic and Cytopathologic Findings in the Evaluation of Thyroid Nodules

Incidence of thyroid nodules in women living in iodine poor areas has been established to be high. Also it has been shown that; there has been increase in the risk of of thyroid nodules and thyroid cancer in patients exposed to radiation during childhood and adolescence. In the presence of thyroid nodule; parameters such as the age of the patient, the size of the nodule, thyrotropin levels in the serum, the history of autoimmune thyroid disease, functional analyzes of the nodule (hot/cold), and ultrasonographic findings must be considered and thyroid cancer risk must be determined. Fine needle aspiration biopsy has been proposed as a method for the evaluation of thyroid nodules. However, conclusive results cannot be obtained in 10-30% of the cases obtained by cytological evaluation. The approaches to the nodules with indeterminate cytology and the duration of observation of the diagnosed to be benign nodules after the fine needle aspiration biopsy should be debated upon. The accuracy in thyroid cancer diagnosis has been increased by the cytological classification of Bethesda and evaluation of several markers in cytological specimens. In this review we have focused on the parameters that could be employed in the evaluation of thyroid nodules and their clinical reflections.

**Key Words:** Thyroid Nodule, Ultrasonography, Fine Needle Aspiration Biopsy, Cancer

Harman E, Kocabaş GÜ, Can H. Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesinde Klinik, Ultrasonografik ve Sitopatolojik Bulguların Yeri, TJFMPC 2014;8(1):39-46.

#### Corresponding author:

Ece Harman, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği  
E-mail: ecarму@gmail.com  
Received Date: November 18, 2013  
Accepted Date: January 24, 2014

#### Tiroid nodülleri

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 ultrasonografide tespit edilen nodül sıklığı %20-76 arasında rapor edilmektedir.<sup>1-4</sup> Tiroid hastalığı için genetik yatkınlık, steroid hormonlarının etkisi tartışılmaktadır. İn vitro olarak sıçanlardaki FRTL-5 hücrelerde ve tiroid kanser hücre hatlarında östrojenin büyümeyi uyarıcı etkisi tanımlanmıştır. Ayrıca 17β-östradiol'ün normal tiroid dokusunda ve tiroid tümörlerinde büyüme faktörü bağımlı sinyal yolağını aktive ettiği gösterilmiştir.<sup>5</sup>

Neoplazi ve hiperplazinin etiyolojisinin saptanmasında tümörün klonal büyümesi önemli bir araçtır. Hiperplazi; iyot eksikliği gibi geri dönüşümlü dış uyaranlarla meydana gelirken, neoplazi; genetik değişimler gibi geri dönüşümsüz hücre içi hasarlanma ile oluşur. Dış guatrojenik uyaranlar (iyot eksikliği, tiroid uyarıcı hormon [TSH] etkisi vb.) tiroid kitlesini nadiren 3-5 kattan fazla büyütürken, hücre içi uyarıcılar 100 kat kadar artış oluşturabilir.<sup>6,7</sup> Yapılan çalışmalarda otonom tiroid nodülleri ve soliter soğuk tiroid nodüllerinin klonal orijini incelenmiş ve tiroid nodüllerinde klonal orijinli somatik mutasyonlar tespit edilmiş, mutasyon olmayan vakaların %50'sinden fazlasında monoklonal orijin saptanmıştır. Böylece gen mutasyonlarının da (Gsa proteini, ras onkogeni) neoplastik süreçte katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.<sup>8-10</sup>

Tiroid nodülleri; makroskopik, mikroskopik histopatolojik özelliklerine göre adenom, karsinom, hiperplastik lezyonlar olarak sınıflandırılmaktadırlar.<sup>11</sup> Adenomlar, folliküler epitelyumdan kaynaklanan enkapsüle lezyonlardır. İzole, makrofolliküler (kolloid), mikrofolliküler (fetal), trabeküler/solid (embriyonik) formda ortaya çıkabilirler.<sup>12</sup> Fonksiyonel (otonom) adenomlar, aşırı hormon sentezi ile kliniğe yansırken non-fonksiyonel adenomlarda hormon düzeylerinde değişiklik olmayabilir. Otonom adenomlar herhangi bir yaşta ortaya çıkabilirken, 60 yaş altı bireylerde nadiren toksik olabilirler.<sup>13</sup> Bu nodüller genel olarak benign olmakla birlikte nadir olgularda malignite bildirilmiştir.<sup>14</sup>

Nodüler hiperplastik lezyonlar multinodüler guatırda karakteristiktir ve folliküler hücre hiperplazisinden kaynaklanmaktadır. Papiller ve folliküler karsinomları kapsayan differansiye tiroid karsinomların yıllık insidansı 1-10/100.000'dir ve genellikle iyi prognoza sahiptirler. Dünyadaki en yaygın neoplazmlardan olup tüm kanserlerin yalnızca %1'ini oluştururlar.<sup>11,15,16</sup> Ultrasonografinin artmış kullanımı ve ultrasonografi eşliğinde yapılan

ince iğne aspirasyon biopsisi ile sitolojik incelemenin yapılması, pek çok ülkede küçük boyutlu tiroid bez karsinomlarının tanı almasını kolaylaştırmıştır.<sup>2,14</sup> Böylece 1 cm'den küçük karsinomlar daha sık olarak saptanabilmektedir.

Ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi; 1 cm'den büyük ve 1 cm'den küçük olmasına karşın şüpheli özelliklere sahip (hipoekojenite, mikrokalsifikasyon, düzensiz sınır) nodüller için önerilmektedir.<sup>17,18</sup> Fonksiyonel tiroid nodülü varlığında sintigrafiye ek olarak serum TSH değerlendirilmesi yapılmalıdır.<sup>16</sup> Tiroid nodüllerinin %90-95'i fonksiyonel değildir ve benign tiroid nodülleri ile ilişkili mortalite oranı %1'den daha az bildirilmiştir.<sup>2,11</sup> Kadın cinsiyet, 20-45 yaş, 2 cm'den küçük nodül varlığı, birden fazla kadrana dağılım olmaması, kapsül yokluğu, lokalize lenf bezlerinin varlığı düşük malignite riski ile ilişkili faktörlerdir.<sup>16,19,20</sup> Yapılan çalışmalarda 16 yaş altı ve 45 yaş üstü bireylerde malignite riskinin yükseldiği bildirilmiştir.<sup>2,19</sup> Bazı çalışmalarda soliter (tek) nodülün, multipl nodül varlığına göre daha fazla malignite oranına sahip olduğu vurgulanmıştır.<sup>21,22</sup> Papiller karsinomu papiller hiperplaziden, folliküler karsinomu folliküler adenomdan ayırmak için genetik ve immünohistokimyasal belirteçlerden yararlanılabilir.

#### Tiroid nodüllerinde TSH düzeyleri ve otoimmün hastalık

Yapılan çalışmalarda nodüler guatrlı hastalarda artmış serum TSH düzeyleri ve artmış tiroid kanser riski arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir. TSH düzeyi normal aralıklarda olsa bile TSH düzeyleri arttıkça tiroid malignite riskinde artış gözlemlenebilir.<sup>23-26</sup> Tiroid işlev bozukluğu olmayan 1500 hasta ile yapılan bir çalışmada, TSH düzeyleri 1.0-1.7 mU/L olan hastaların, <0.4 mU/L olanlara göre kanser riskinde artış olduğu vurgulanmıştır.<sup>27</sup> Yapılan diğer bir çalışmada; papiller tiroid karsinomu ve serum TSH düzeyleri arasında ilişki saptanmış olup, levotiroksin tedavisi alan ve düşük serum TSH düzeyleri olan hastalarda papiller tiroid karsinomu prevalansında azalma gözlenmiştir.<sup>26</sup> Anil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastalarda malignite oranı %1 iken kontrol grubunda %2.7 olarak saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.<sup>27</sup> Musaka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı olan tiroid nodülüne sahip hastalarda kanser oranının arttığı saptanmıştır.<sup>28</sup> Böylece, son yayınlarda tiroid

nodülü araştırılırken anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO), anti-tiroglobulin (anti-Tg) ve TSH düzeylerinin incelenmesi önerilmektedir.<sup>2,16,17</sup>

### Tiroid nodüllerinde tanısal yaklaşımlar

Nodüler tiroid hastalığına sahip bireylerin değerlendirilmesinde; tiroid kanseri olasılığının dışlanması, işlevsel değerlendirme yapılması, eğer mümkün ise en iyi tedavi yaklaşımının uygulanabilmesi için nodülün patomorfolojik özelliklerinin aydınlatılması amaçlanmaktadır. Tiroid malignitesinin tanısı temel olarak histopatolojik incelemeye dayandırılmakta olup klinik olarak güçlü kanıtların varlığında (nodülün hızlı büyümesi, ultrasonografik bakının maligniteyi işaret etmesi, servikal lenf bezlerinin varlığı, ani başlayan ses kısıklığı vb.) tiroid nodülünden ince iğne aspirasyonu biyopsisi ile elde edilen dokuların sitolojik incelemesini gerektirir.<sup>29</sup> Yapılacak diğer incelemeler konusunda ultrasonografi ve tiroid sintigrafi açısından görüş birliğine varılmıştır. Tiroid malignitesinin preoperatif tanısı için en sensitif ve spesifik yöntem ince iğne aspirasyonu ile elde edilen dokunun sitolojik incelemesidir.<sup>30</sup> İyot eksikliği olan bölgelerde etkilenmiş erişkin sayısının yüksek olması nedeniyle nodüler tiroid hastalığı olan tüm bireylere ince iğne aspirasyonu biyopsisi yapmak mümkün olmayabilir. Kılavuzlara göre ince iğne aspirasyonu biyopsisi için endikasyonlar; nodülün hipoaktif özellik taşıması, boyutlarının en az 10-15 mm olması şeklinde belirlemiştir.<sup>29</sup> İnce iğne aspirasyonu biyopsisi en iyi koşullarda yapılmış olsa bile olguların %20'sinden fazlasında tanı konulamaz ya da şüpheli olabilir. Bu durumda biyopsi tekrarlanmalıdır.<sup>31</sup> Tüm ince iğne aspirasyonu biyopsilerinin %10-20'sinde şüpheli sitoloji ile karşılaşılabılır. Bu olgularda kanserden Hurtle hücreli adenomun; papiller kanserin folliküler varyantından folliküler kanserin; folliküler kanserden folliküler adenomun ayırımını yapmak önemlidir.<sup>32</sup> Bu ayırımların yapılmasında henüz rutin kullanımda yer almamasına rağmen galectin-3, tiroperoksidaz (MoAb47), PAX8/PPAR $\gamma$  yeniden düzenlemesi, BRAF mutasyonu gibi çeşitli belirteçler kullanılabilir.<sup>33</sup>

### Tiroid nodüllerinde sintigrafi, manyetik rezonans ve flor18-deoksi-glukoz pozitron emisyon tomografinin kullanımı

Tiroid sintigrafisi; destrüktif tiroidit, ektopik tiroidit, hiperfonksiyon gösteren tiroid nodüllerinin araştırılması için uzun yıldır kullanılan bir yöntem olmakla birlikte izofonksiyon ve hipofonksiyon

gösteren tiroid nodüllerinin tanısında yeri sınırlıdır.<sup>2,3,16</sup> Sintigrafi, fonksiyonel nodüllerin değerlendirilmesinde önerilmektedir.<sup>17</sup> Nonfonksiyonel tiroid nodülleri %10-20 oranında malignite riski taşıırken hiperfonksiyonel tümörler çoğunlukla benigndir.<sup>2,16,17</sup> Ayrıca sintigrafi belirsiz sitolojiye sahip nodüllerin fonksiyonel durumunu saptamak için ek yarar sağlayabilir. Dinamik nükleer manyetik rezonans görüntüleme metodu kullanılarak yapılan incelemeler giderek artan sıklıkla kullanılmaktadır. Gupta ve arkadaşları tiroid folliküler neoplazmalarının ayırt edilmesinde dinamik nükleer manyetik rezonans spektroskopik tekniklerini kullanmışlardır.<sup>34</sup> Ayrıca, Kim ve arkadaşları tiroid nodüllerindeki malignitenin saptanması için flor18-deoksi-glukoz pozitron emisyon tomografi (PET) yöntemini kullanmışlar ve düşük etkinlikte bir yöntem olduğu sonucuna varmışlardır.<sup>35</sup>

### Tiroid nodülleri ve ultrasonografi

Boyun ultrasonografisi; tiroid nodüllerinin karakteristik özellikleri, boyutu, yerleşimiyle ilgili bilgi vermesi açısından en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir.<sup>2,4,16</sup> Leenhardt ve arkadaşları tiroid nodüllerinde malignite açısından hipoekojen görünümün orta dereceli pozitif kestirim değerine (%50-63) sahip olduğunu ve ultrasonografik incelemenin yüksek duyarlılık (%75) ve özgüllük (%61-83) gösterdiğini bildirmişlerdir.<sup>36</sup> Li ve arkadaşları papiller tiroid karsinom tanılı 104 hastayı incelemişler, 115 nodülün ultrasonografik özelliklerini değerlendirmişler ve mikrokalsifikasyon, santral kanlanma, düzensiz sınırlar tiroid malignitesi ile direkt ilişkini bildirmişlerdir.<sup>37</sup> Tiroid nodüllerinin incelemesinde kullanılan ultrasonografi parametreleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Baier ve arkadaşları tiroid nodülü olan 944 hastada yaptıkları çalışmada laboratuvar, klinik ve ultrasonografi verilerini incelemiş; 45 yaşın altında olan bireylerde malignite olasılığının arttığı saptanmıştır.<sup>38</sup> Choi ve arkadaşları ise yaş ve malignite arasında ilişki saptamamışlardır.<sup>39</sup> Literatüre göre, 4 cm'den büyük ve belirsiz sitolojiye sahip tümörlerde %10'dan %30'a varan malignite oranı bildirilmiştir.<sup>17,36,37</sup> Rosario ve arkadaşları belirsiz sitolojiye sahip olgularda malignite oranını %23,5 olarak bildirmişlerdir.<sup>40</sup> Bazı çalışmalarda, ultrasonografi bulgularına bakmaksızın yaş ve erkek cinsiyetin prognostik faktör olarak önemi vurgulanmıştır. Nodül boyutu büyüdükçe her 1 cm'lik büyüme için kanser riski

%39 oranında artmaktadır. Papiller tiroid karsinom için yapılan sitolojik inceleme sonucu şüpheli olanlarda malignite oranı artmıştır.<sup>7-9,16,41</sup>

### İnce iğne aspirasyon sitolojisi

İnce iğne aspirasyon biyopsisi, tiroid nodüllerinin incelenmesinde kullanılan en önemli yöntemdir. Özgüllüğü (%72-100) ve duyarlılığı (%65-98) yüksektir.<sup>2,42</sup> Kanser saptanmasında kullanılan bu yöntemin yanlış pozitiflik oranı %0-7 iken yanlış negatiflik oranı %1-11'dir.<sup>2</sup> Ultrasonografi eşliğinde yapılması tercih edilmektedir. Choi ve ark., ultrasonografi eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsilerinin %16,1'inde yetersiz materyal elde edildiğini; bunun deneyimsizlik, kistik lezyonların ve makrokalsifikasyonların varlığına bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir.<sup>39</sup> Akgül ve ark. yaptıkları çalışmada; klinik, nodül boyutu ve malignite arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır.<sup>43</sup> Sitoloji sonucu belirsiz olan hastalarda nodül malignite oranı %12.6 olarak bulunmuştur. Konunun uzmanları olası dört sitopatolojik sonuç (benign, malign, şüpheli, nondiagnostik) tanımlamıştır.<sup>16</sup> Belirsiz lezyonların %70-80'i histopatolojik incelemede benign olarak saptanmıştır.<sup>5</sup> Sitopatolojik tanı için "Bethesda" sınıflama sistemi kullanılmaktadır (Tablo 2)<sup>44</sup>. Bu sınıflama sistemi, patolojik-klinisyen-cerrahlar tarafından ortak dili konuşma adına tercih edilmektedir.

Bazı çalışmalarda, belirsiz sitolojisi olan nodüllerde sellüler atipi olduğunda malignite olasılığının arttığı ifade edilmiştir. Bununla birlikte, malign nodüllerin %66'sında, benign nodüllerin ise % 78'inde sellüler atipi saptanmaktadır.<sup>45,46</sup>

### Tiroid sitolojisi ile tümör belirteçlerinin ilişkisi ve klinik uygulamaları

Bethesda sınıflama sisteminin III, IV, V. kategorilerinde moleküler immünohistokimyasal belirteçlerden yararlanılabilir. Galektin-3 (Gal-3), belirsiz sitolojiye sahip folliküler lezyonlarda kullanılan en yaygın belirteçtir.<sup>47,48</sup> Bartolazzi ve ark. ile Pennelli ve ark., ince iğne aspirasyon biyopsisi sitolojik incelemelerinde Gal-ekspresyonlarını incelemişler ve yüksek sensitivite ile spesifite oranları saptamışlardır.<sup>49,50</sup>

BRAF (V600E) mutasyonu, papiller tiroid kanserde karakteristik olup şüpheli olgularda tanısal doğrulama için önerilmektedir.<sup>18,51</sup> Çeşitli çalışmalarda; BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR

gama mutasyonlarının kanser tanısında önemli olduğu bildirilmiştir.<sup>5,51</sup> Cerruti ve ark., membran protein 1 ve kromozom 1 den elde edilen proteinlerin de tanısal doğruluğa katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir.<sup>52</sup>

### Benign sitolojiye sahip tiroid nodüllerinin izlemi

Başlangıçta benign sitolojiye sahip tiroid nodüllerinin tekrarlayan ince iğne aspirasyon biopsilerinde %5 oranında yanlış-negatif sonuçlarla karşılaşılabileceği ifade edilmiştir.<sup>2,16</sup> Solid komponent barındıran mikso nodüllerde nodül boyut açısından yapılan iki ölçüm arasında %20'den az oranda büyüme varsa 3-5 yılda bir ultrasonografi ile izlem önerilmektedir.<sup>2,17</sup> Yapılan çalışmalarda, şüpheli ultrasonografi bulgularına sahip başlangıç sitolojisi benign olan nodüllerin izleminde artmış malignite oranları bildirilmiştir. Bu nodüllerin izleminde her 12-18 ayda bir ultrasonografi yapılması ve ince iğne aspirasyon biopsilerinin en az üç kez tekrarlanması gerektiği vurgulanmıştır.<sup>53-55</sup>

### Sonuç

Yapılan çalışmalarda başlangıç sitolojisi benign olan nodüllerde tekrarlayan ince iğne aspirasyon biopsisi ve ultrasonografi ile 12-18 ay arayla yapılan incelemelerinin malignite tanısının kesinliği açısından önemli olduğu vurgulanmıştır. Bethesda kategori III ve IV sitolojisi olan ultrasonografik olarak malignite kriterlerine sahip nodüllerde cerrahi girişim ve histopatolojik korelasyon önerilmektedir. Belirsiz sitolojiye sahip olguların uzun dönem izleminde ince iğne aspirasyon biyopsi materyallerinin immünohistokimyasal belirteçler açısından incelenmesi gerektiği ifade edilmektedir. BRAF V600E mutasyonu olan ve HBME-1, Gal-3, CK-19 sitolojik ekspresyonları sergileyen Bethesda kategori III ve IV olguların artmış kanser riskinden dolayı cerrahi için iyi adaylar oldukları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. The Society of Endocrinology and Metabolism of Turkey. Thyroid Disease Diagnosis, Treatment and Follow-up Guide. Thyroid Nodule. 3th edition. 2012, p 60-4.
2. Eng CY, Quraishi MS, Bradley PJ. Management of Thyroid nodules in adult patients. Head & Neck Oncology. 2010;2(11):1-5.

**Tablo 1: Tiroid nodüllerinin incelemesinde kullanılan ultrason parametreleri<sup>1</sup>**

Benign	Malign
İzo ve hiperekoik	Hipoekoik
Makrokalsifikasyon	Mikrokalsifikasyon
Düzdün sınırlı olması	Düzensiz sınırlı olması
Nodül kenarında infiltrasyon olmaması	Nodül kenarında infiltrasyon olması
Anormal servikal lenf bezi yokluğu	Anormal servikal lenf bezi varlığı
Periferik nodüler vaskülarite artışı	İntranodüler vaskülarite artışı

**Tablo 2. Tiroid sitopatolojilerinin tanımlanmasında kullanılan "Bethesda" sistemi<sup>44</sup>**

		Kanser riski
Nondiagnostik yada yetersiz (kist sıvısı, asellüler örnek)		% 1-4
Benign	Benign folliküler nodül	%0-3
	Lenfositik tiroidit (Hashimoto)	
	Granülomatöz (subakut) tiroidit	
Anlamı tanımlanamayan atipi ya da anlamı belirlemeyen folliküler lezyon (Ne benign ne de malign)		%5-15
Folliküler neoplazm yada folliküler neoplazm şüphesi		%15-30
Malignensi şüphesi	Papiller karsinom şüphesi	%60-75
	Medullar karsinom şüphesi	
	Metastatik karsinom şüphesi	
	Lenfoma şüphesi	
	Diğerleri	
Malignensi	Papiller tiroid kanseri	%97-99
	Kötü diferansiye karsinom	
	Tiroid medullar karsinom	
	Anaplastik karsinom	
	Metastatik karsinom	
	Diğerleri	

3. Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro AP, Vaisman M. Incidence and mortality from thyroid cancer in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49(4):503-9.
4. Lew JI, Rodgers SE, Solorzano CC. Developments in the use of ultrasound for thyroid cancer. *Current Opinion in Oncology*. 2010;22(1):11-6.
5. Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, Adams E, Derwahl M. Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1072-7.
6. Knudsen N, Bulow I, Jorgensen T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H. Goitre prevalence and thyroid abnormalities at ultrasonography: a comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status. *Clin Endocrinol*. 2000;53:479-85.
7. Many MC, Deneff JF, Hamudi S, Cornette C, Haumont S, Beckers C. Effects of iodide and thyroxine on iodine-deficient mouse thyroid: a morphological and functional study. *J Endocrinol*. 1986;110:203-10.
8. Krohn K, Fuhrer D, Holzapfel HP, Paschke R. Clonal origin of toxic thyroid nodules with constitutively activating thyrotropin receptor mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:130-4.
9. Krohn K, Reske A, Ackermann F, Paschke R. Ras mutations are rare in solitary cold and toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol*. 2001;55:241-8.
10. Trulzsch B, Krohn K, Wonerow P, Chey S, Holzapfel HP, Ackermann F, et al. Detection of thyroid-stimulating hormone receptor and Gs $\alpha$  mutations: in 75 toxic thyroid nodules by denaturing gradient gel electrophoresis. *J Mol Med*. 2001;78:684-91.
11. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician*. 2003;67(3):559-66.
12. Zeiger MA, Dackiw AP. Follicular thyroid lesions, elements that affect both diagnosis and prognosis. *J Surg Oncol*. 2005;89(3):108-13.
13. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot and occult thyroid nodules. *Am J Med*. 1995;99(6):642-50.
14. Corvilain B. The natural history of thyroid autonomy and hot nodules. *Ann Endocrinol*. 2003;64(1):17-22.
15. Cerci C, Cerci SS, Eroglu E, Dede M, Kapucuoglu N, Yildiz M, et al. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter. *J Postgrad Med*. 2007;53(3):157-60.
16. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(5):867-93.
17. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
18. Tysome JR, Chandra A, Chang F, Puwanarajah P, Elliott M, Carroll P, et al. Improving prediction of malignancy of cytologically indeterminate thyroid nodules. *Br J Surg*. 2009;96(12):1400-5.
19. British Thyroid Association, Royal College of Physicians: British Thyroid Association Guidelines for the management of thyroid cancer. 2nd edition. 2007, p 16.
20. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1764-71.
21. Can H, Çalışal MK. Birinci basamakta tiroid nodüllerine yaklaşım [Approach to thyroid nodules in primary care]. *Smyrna Tıp Dergisi* 2012;2(Supl-1):45-8.

22. Can H, Selçuk S, Zalluhoğlu N, Bulut Çelik S. Tiroid nodüllerinde benin malin ayrımı: on yıllık deneyimimiz [The distinction of benign and malignant thyroid nodules: ten years of our experience]. *Tepecik Eğitim Hast Derg* 2011;21(3):113-8.
23. Oler G, Cerutti JM. High prevalence of BRAF mutation in a Brazilian cohort of patients with sporadic papillary thyroid carcinomas: correlation with more aggressive phenotype and decreased expression of iodide-metabolizing genes. *Cancer*. 2009;115(5):972-80.
24. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev*. 2003;24(1):102-32.
25. 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.
26. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. L-thyroxine-treated patients with nodular goiter have lower serum TSH and lower frequency of papillary thyroid cancer: results of a cross-sectional study on 27 914 patients. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(1):231-9.
27. Anil C, Goksel S, Gursoy A. Hashimoto's Thyroiditis Is Not Associated with Increased Risk of Thyroid Cancer in Patients with Thyroid Nodules: A Single-Center Prospective Study. *Thyroid*. 2010;20(6):1-6.
28. Mukasa K, Noh JY, Kunii Y, Matsumoto M, Sato S, Yasuda S, et al. Prevalence of malignant tumors and adenomatous lesions detected by ultrasonographic screening in patients with autoimmune thyroid diseases. *Thyroid*. 2011;21(1):37-41.
29. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, Braverman LE, Clark OH, McDougall IR, Ain KV, Dorfman SG. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. *American Thyroid Association*. *Arch Intern Med* 1996;156:2165-72.
30. Blum M, Hussain MA. Evidence and thoughts about thyroid nodules that grow after they have been identified as benign by aspiration cytology. *Thyroid* 2003;13:637-641.
31. Erdogan MF, Kamel N, Aras D, Akdogan A, Baskal N, Erdogan G. Value of re-aspirations in benign nodular thyroid disease. *Thyroid* 1998; 8:1087-90.
32. Baloch ZW, LiVolsi VA. Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist. *Am J Clin Pathol* 2002;117:143-50.
33. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, Inohara H, Marandino F, Orlandi F, Nardi F, Vecchione A, Tecce R, Larsson O. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet* 2001; 357:1644-50.
34. Gupta N, Goswami B, Chowdhury V, Ravishankar L, Kakar A. Evaluation of the role of magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of follicular malignancies of thyroid. *Arch Surg*. 2011;146(2):179-82.
35. Kim SJ, Kim BH, Jeon YK, Kim SS, Kim IJ. Limited diagnostic and predictive values of dual-time-point 18F FDG PET/CT for differentiation of incidentally detected thyroid nodules. *Ann Nucl Med*. 2011;25(5):347-53.
36. Leenhardt L, Tramalloni J, Aurengo H, Delbot T, Guillausseau C, Aurengo A. Échographie des nodules thyroïdiens: l'échographiste face aux exigences du clinicien. *Presse Med*. 1994 8;23(30):1389-92.
37. Li QS, Chen SH, Xiong HH, Xu XH, Li ZZ, Guo GQ. Papillary thyroid carcinoma on sonography. *Clin Imaging*. 2010;34(2):121-6.
38. Baier ND, Hahn PF, Gervais DA, Samir A, Halpern EF, Mueller PR, et al. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: experience in a cohort of 944 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(4):1175-9.
39. Choi SH, Han KH, Yoon JH, Son EJ, Youk JH, Kim EK, et al. Factors affecting inadequate sampling of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of thyroid nodule. *Clin Endocrinol*. 2011;74(6):776-82.

40. Rosário PW, Salles DS, Bessa B, Purisch S. Contribution of scintigraphy and ultrasonography to the prediction of malignancy in thyroid nodules with indeterminate cytology. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54(1):56-9.
41. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med.* 2003;138(4):315-8.
42. Stang MT, Carty SE. Recent developments in predicting thyroid malignancy. *Curr Opin Oncol.* 2009;21(1):11-7.
43. Akgul O, Ocak S, Keskek M, Koc M, Tez M. Risk of malignancy in non-diagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsy in multinodular goitre patients. *Endocr Regul.* 2011;45(1):9-12.
44. Syed ZA, Cibas ES, 2010. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes.* Springer. New York.
45. Kelman AS, Rathan A, Leibowitz J, Burnstein DE, Habe RS. Thyroid cytology and the risk of malignancy in thyroid nodules: importance of nuclear atypia in indeterminate specimens. *Thyroid.* 2001;11(3):271-7.
46. Dorairajan N, Jayashree N. Solitary nodule of the thyroid and the role of fine needle aspiration cytology in diagnosis *J Ind Med Assoc.* 1996;94(2):50-2, 61.
47. Cerutti JM. Nodule diagnosed as follicular patterned lesion: are biomarkers the promise. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(5):832-42.
48. Studer H, Derwahl M. Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia-a changing concept: a review focused on the thyroid gland. *Endocr Rev.* 1995;16(4):411-26.
49. Bartolazzi I, Gasbarri A, Papotti M, et al. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet.* 2001;357(9269):1644-50.
50. Pennelli G, Mian C, Pelizzo MR, Naccamulli D, Piotto A, Girelli ME, et al. Galectin-3 cytostest in thyroid follicular neoplasia: a prospective, monoinstitutional study. *Acta Cytol.* 2009;53(5):533-9.
51. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, 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.
52. Cerutti JM, Latini FR, Nakabashi C, Delcelo R, Andrade VP, Amadei MJ, et al. Diagnosis of suspicious thyroid nodules using four protein biomarkers. *Clin Cancer Res.* 2006;12(11 Pt 1):3311-8.
53. Orlandi A, Puscar A, Capriata E, Fideleff H. Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up. *Thyroid.* 2005;15(3):274-8.
54. Flanagan MB, Otori NP, Carty SE, Hunt JL. Repeat thyroid nodule fine-needle aspiration in patients with initial benign cytologic results. *Am J Clin Pathol.* 2006;125(5):698-702.
55. Maia FFR, Matos PS, Pavin EJ, Vassallo J, Zantut-Wittmann DE. Value of repeat ultrasound-guided fine-needle aspiration in thyroid nodule with a first benign cytologic result: Impact of ultrasound to predict malignancy. *Endocrine.* 2011;40(2):290-6.