

## Tiroid Nodülleri ve Nodüllere Yaklaşım

### *Thyroid Nodules and Approach to Nodules*

İrfan KARA, Muhammed Gazi YILDIZ, İsrail ORHAN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları AD, Kahramanmaraş, Türkiye

**Geliş tarihi:** 07.02.2020 **Kabul tarihi:** 08.06.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.685884

#### Özet

Tiroid nodülü foliküler hücrelerden köken alan ve radyolojik olarak tiroid parankiminden ayırt edilen lezyonlara karşılık gelmektedir. Kadınlarda daha sık görülmekte ve sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Yapılan Ultrasonografi (USG) taramalarında %20-67 tiroidde nodül saptanmaktadır. Tiroid nodüllerinin %7-15'inden karsinom gelişmektedir. Tiroid nodülü saptanan hastalardan TSH görülmeli ve tiroid USG istenmelidir. Tiroid USG özelliklerine göre de hastalardan İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) istenmelidir. Tiroid İİAB sonuçları Bethesda sınıflamasına göre değerlendirilmektedir. İİAB sonuçları, hastanın klinik özellikleri, USG bulguları ve moloküler testlere göre nodüle yönelik tedavi planlanmaktadır. Bu yazıda güncel literatür eşliğinde tiroid nodülüne yaklaşım ele alınmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Tiroid nodülü, İnce iğne aspirasyon biyopsisi, Ultrasonografi, Tedavi

#### Abstract

Thyroid nodule refers to lesions originating from follicular cells and radiologically differentiated from thyroid parenchyma. It is more common in women and its frequency increases with age. In Ultrasonography (USG) scans, nodules are detected in 20-67% in thyroid. Carcinoma develops from 7-15% of thyroid nodules. TSH should be seen from patients with thyroid nodules and thyroid USG should be requested. FNA should be requested from patients according to thyroid USG features. Thyroid FNA results are evaluated according to the Bethesda classification. Treatment for nodule is planned according to Fine needle Aspiration biopsy (FNAB) results, clinical features of the patient, USG findings and molecular tests. In this article, the approach to thyroid nodule is discussed with current literature.

**Keywords:** Thyroid nodule, Aspiration biopsy fine-needle, Ultrasonography, Treatment

**Yazışma Adresi:** İrfan KARA Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları AD,

Kahramanmaraş, **Tel:** 0536 260 06 92 **Faks:** 0 344 300 34 09 **e-mail:** karairfan@ksu.edu.tr **ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-5033-7424, 0000-0002-1880-0685, 0000-0002-9557-7050

## GİRİŞ

Tiroid nodülü; radyolojik olarak tiroid parankiminden ayrırt edilen herhangi bir lezyonu tarif etmek için kullanılır (1). Patolojik açıdan bakıldığında tiroid nodülü, tiroid bezi içerisinde yumru oluşturan anormal hücre büyümesidir (1). Tiroid nodüllerinin çoğu benign foliküler hücrelerden köken almaktadır ve benign foliküler nodüller, soliter nodül yada multinodüler guatr şeklinde en yaygın tiroid kitlesi sebebidir (2). 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 (3). Tiroid nodülünün önemini ortaya koymak için tiroid fonksiyonlarını, lokal boyun semptomlarını ve malignite riskini değerlendirmek gereklidir (2). Tiroid nodülü yönetimindeki temel zorluk gereksiz tiroid ultrasonografi (USG), tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve gereksiz cerrahiden kaçınırken nodülün malign olup olmadığını belirlemeye çalışmaktır. Tiroid nodüllerinin %7-15'inden kanser gelişmektedir (2, 4). Tiroid kanseri en sık görülen endokrin sistem kanserdir (5). Palpe edilemeyen ve semptom vermeyen fakat başka endikasyonlarla yapılan görüntüleme yöntemleriyle saptanan nodüllere tiroid insidentaloma adı verilir (6). Yapılan tetkiklerde rastlantısal nodül saptama oranı; ultrasonografide (USG) %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 (7). Endokrinologlar açısından tiroid nodülü yönetiminde önemli iki temel nokta; nodülün aşırı hormon salınımı ve malignite riskidir (8).

## ETYOLOJİ-EPİDEMİYOLOJİ

Tiroid nodülü çok yaygın bir patolojidir. Kadınlarda, yaşlılarda, iyot eksikliği varlığında ve radyasyon maruziyeti öyküsü olanlarda daha sık izlenmektedir (9). Kadınlarda erkeklere nazaran 4 kat fazla görülmektedir ve yaşla birlikte nodül sıklığı artar (3). 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 gelişme ihtimali mevcuttur (10). Altmış yaş üstü popülasyonda yapılan taramalarda yaklaşık %50 oranında nodül saptanabilmektedir (6). Sigara ve alkol kullanımı, obezite, yüksek insülin like growth faktör-1 (IGF-1) düzeyi tiroid nodülü ile ilişkili bulunmuştur (9). Tiroid nodülü olan hastalarda aile öyküsü çok önemlidir. Ailede Men 2A veya 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 (11). Büyük popülasyon bazlı çalışmalarda palpasyonla tiroid nodülü saptama oranı %4-7 arasında olup görüntüleme yöntemleri ile bu oran 10 kata kadar yükselmektedir (3). Özellikle nodüle bağlı tiroid bezi büyümelerinde nodülün normal tiroid dokusuna göre yoğun ve sert olması nedeniyle trakea ve özofagus basısı görülebilir (9). Tiroid nodülü 2-3 cm boyuta

ulaştığında veya periferik yerleşimli olduğunda çevre yapılarla baskı yaparak semptomlara sebep olabilir (12). Çoğu tiroid nodülünün tiroid fonksiyonu ile ilişkisi olmamasına rağmen hastalarda hipotiroidi ve hipertiroidi semptomları sorgulanmalıdır (9). Tiroid nodülü olan hastaların genç olması, erkek olması, palpasyonda solid ve sert nodül varlığı, boyunda LAP varlığı, vokal kord paralizisi ve uzak metastaz varlığı malignite açısından yüksek risk taşımaktadır. 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 tiroid papiller karsinomu veya medüller tiroid karsinom hikayesi malignite riskini artırır. Diğer taraftan ailede guatr varlığı yada kişinin iyot eksikliği bölgesinde yaşaması nodülün natürünün benign olacağı yönünde fikir verir (1, 5). En sık görülen tiroid kanserleri papiller karsinom (%85), foliküler karsinom (Hurtle hücreli dahil) %12, medüller karsinom %2 ve anaplastik karsinom <%1'dir (2).

## LABORATUVAR TESTLERİ

Tiroid nodülü olan her hastadan TSH istenmelidir (2). 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 (2). TSH baskılı olan hastalarda radyonükleid tarama (tercihen I<sup>123</sup>) gereklidir, bu yöntem bize nodülün çevre tiroid dokusuna göre hipofonksiyonel, izofonksiyonel veya hiperfonksiyonel olduğunu gösterir (1,13). TSH'nın yüksekliği veya yüksek normal aralıkta olmasının tiroid nodülü olan hastalarda artmış malignite riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (14). Tiroid Peroksidaz (TPO) ve TSH reseptör antikoru bakmak otoimmün hastalık şüphesinin olmadığı durumlarda gereksizdir (15). Nodülü olan hastalardan ailesinde Men2 sendromu olanlar ve şüpheli görüntüleme-sitoloji bulgusu olup bulguların papiller tiroid karsinomunu düşündürmediği olgular hariç rutin kalsitonin bakılması önerilmemektedir (1). Serum kalsitonin düzeyi >50 pg/ml olan hastalar medüller tiroid karsinomu açısından araştırılmalı, kalsitonin değeri yüksek fakat <100 pg/ml olan hastalara kalsiyum stimülasyon testi yapılmalıdır (16). Malignite riskini ortaya koymada serum tiroglobulin değeri ölçmenin yeri yoktur (1).

## GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Tiroid patolojilerinde tercih edilen görüntüleme yöntemi USG'dir. Çünkü diğer görüntüleme modaliteleri tiroid malignitelerini saptamada USG'ye göre daha az duyarlıdır (7). 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 bakılmaksız-

zın tüm nodüller değerlendirilmelidir (1, 13). USG'de malignite açısından şüpheli 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 (17). Tiroid papiller karsinomu saptanan nodüllerde USG'de artmış periferel vaskülarite izlenirken foliküler karsinom saptanan hastalardaki nodüllerde artmış nodül içi veya karışık damarlanma paterni izlenmektedir, ayrıca foliküler karsinomda nodülde mikrokalsifikasyon izlenmez, nodül izoekoik veya hiperekoiktir, nodül sınırları düzgündür (18).

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 spongioform 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**

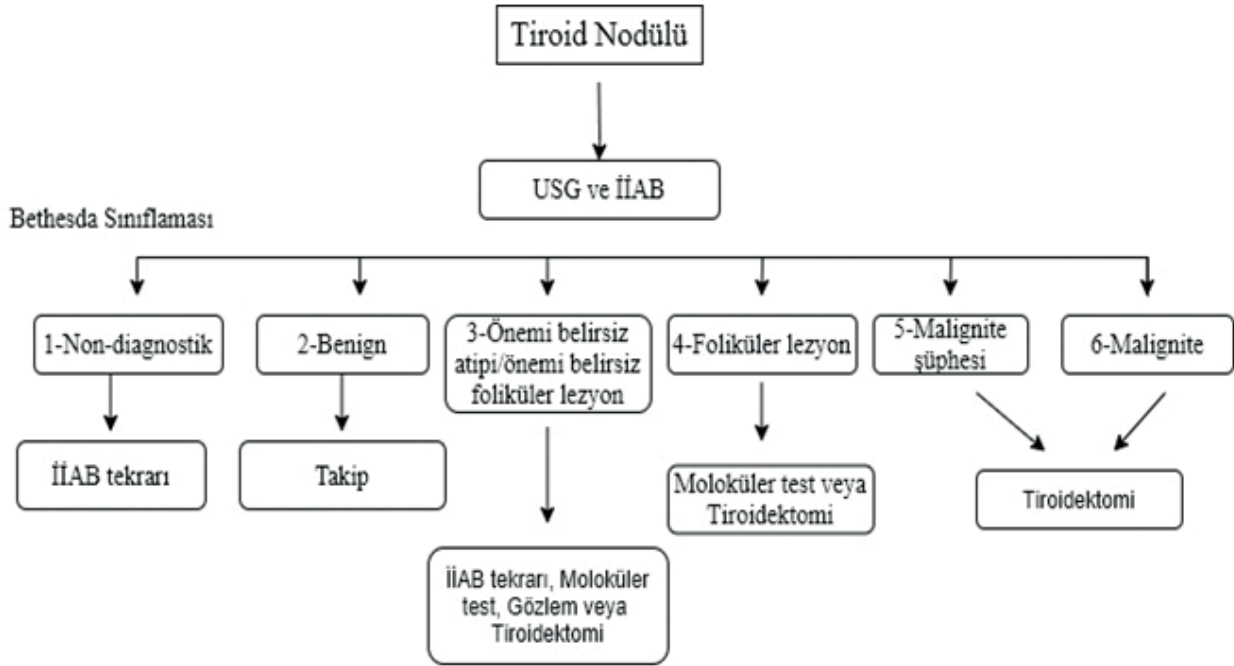
Tiroidnodül özellikleri	Lenf nodu özellikleri
Mikrokalsifikasyon varlığı	Mikrokalsifikasyon
Hipoekojenite	Hiperekojenite
Düzensiz sınırların varlığı	Periferel vaskülarite
Transvers bakıda uzunluğun genişlikten fazla olması	Yuvarlak şekil
	Kistik görünüm

BT, çevre yapılarına invazyon varlığını ortaya koymada faydalıdır. Fakat sıklıkla BT'de tiroid nodülü boyutu olduğundan daha küçük görünmekte ve burada saptanan mikrokalsifikasyon varlığı USG'nin aksine malignite riski ile korele olmamaktadır (19). Bası semptomlarına yol açan multinodüler guatr varlığında kontrastsız BT retrosternal uzanımı, trakeal deviasyonu ve lümenin durumun değerlendirmek için faydalıdır (2). PET BT'de rastgele saptanan nodüllerde malignite çıkma oranı BT ve MR'da saptanan nodüllerde malignite çıkma oranına göre belirgin yüksektir (7). PET BT'de SUV paterni önemlidir, tiroid bezinin diffüz tutulumu genellikle benign hastalıkları temsil ederken fokal tutulum %30-50 oranında malignite ile ilişkilidir (19). PET BT yapılan 55.000'den fazla hastanın yer aldığı büyük sistematik bir çalışmada tiroidde nodül sıklığı %1 saptanmış fakat bu nodüllerin %33'ü malign çıkmıştır, en sık rastlanan alt tip ise %82 ile papiller karsinomdur(20).

## BİYOPSİ VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Günümüzde tiroid nodülünün neoplastik olup olmadığını ve malign özellikler taşıyorsa cerrahi gerekliliğini ortaya koymak için kullanılan en etkili test İİAB'dir (21). 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

(22). Bethesda; sitomorfolojik kriterlere dayanan, tiroid İİAB spesmenlerinin sınıflaması için standart bir iskelet oluşturan sistemdir (23). Rehberlerin USG ve İİAB kriterleri arasında farklılıklar mevcuttur ve klinisyenler bu konuda uyanık olmalıdır. Fakat rehberlerin anlaştıkları ortak nokta, şüpheli tiroid nodüllerinin cerrahi endikasyonunu belirlemede USG özellikleri ile İİAB sonuçlarının birlikte kullanılması gerekliliğidir (24). İİAB endikasyonlarını belirlemede iki parametre vardır bunlar nodülün en geniş boyutu ve nodülün sonografik özellikleridir (8). 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. Bu özellikler mikrokalsifikasyon varlığı, tiroid dışına yayılım, düzensiz sınırlar, nodül uzunluğunun genişliğinden fazla olmasıdır(1). USG rehberliğinde yapılan İİAB'lerde non-diagnostik şeklinde raporlanan sonuçlar yarı yarıya azalmaktadır (1, 7). İİAB'lerin yanlış negatiflik oranları toplamda %5 ile %10 arasında görülürken nodül boyutu arttıkça yalancı negatiflik oranları artmaktadır ( $\geq 3$  cm nodüllerde oran %11.7 iken < 3 cm nodüllerde oran %4.8'dir) (25, 26). Mikst veya kistik nodüllerde tanısal değeri yüksek biyopsi materyali elde etmek daha zordur (22).

**Tablo 2.** 2015 ATA rehberine moloküler testlerin de uyarlandığı tiroid nodüllerine yaklaşımı gösteren özet tablo (35).

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 (1). Sıcak nodüllere, ihmal edilebilir düzeyde malignite riski taşıdıkları için genellikle İİAB gerekmektedir (1). Fakat bazen büyük, şüpheli USG özellikleri olan sıcak nodüllere de İİAB gerekebilir (2). ATA rehberinde < 1 cm nodüllere İİAB önerilmemektedir (1). Yüksek şüpheli sonografik özellikleri olan ve en büyük boyutu 0.5-1 cm olan nodüllerde İİAB endikasyonu oluştururlar (8). En büyük boyutu <0.5 cm olan nodüllere çok düşük klinik risk nedeniyle sonografik özelliklerine bakılmaksızın İİAB yapılmamalıdır (1, 27). 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, 27). USG'de lenf nodlarında izlenen mikrokalsifikasyon, kistik değişiklikler, hiperkojenite, periferik veya mikst tip damarlanma, lenf nodu şeklinin yuvarlak olması tiroid malignitelere bağlı lenf nodu metastazının en önemli göstergeleridir (27).

Tiroid İİAB sonuçları Bethesda sınıflamasına göre 6 kategoriye ayrılır (28).

B1: non-diagnostik,

B2: benign sitoloji,

B3: önemi belirlenmemiş atipi/önemi belirlenmemiş foliküler lezyon,

B4: folikülerneoplazm/folikülerneoplazm şüphesi,

B5: malignite şüphesi,

B6: malign sitoloji.

İİAB sonucu non-diagnostik şeklinde raporlanan hastalara yeni bir sitolojik inceleme için USG eşliğinde İİAB tekrarı önerilmektedir (8). İİAB sonucu iki kez non-diagnostik şeklinde raporlandığında nodülün USG özellikleri ve hastanın klinik durumu hekimi yakın takip veya cerrahi konusunda yönlendirmelidir (1, 27). 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 sınırlamaz. 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, 25). 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 (29). Boyutu >4 cm üstü olan nodüllerde veya takiplerde büyüyen nodüllerde cerrahi alternatif bir seçenektir (30). Burman ve ark. (5) 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 tekrarı önermemektedir. Tekrarlayan kistik benign nodüllerde de malignite riskinin minimal olmasına karşın cerrahi tedavi seçenekleri arasındadır. Bu hastalarda perkutan etanol enjeksiyonu da bir diğer tedavi yaklaşımıdır (31).

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 seçenekleri arasındadır (1). Fakat malignite ihtimalini güvenilir şekilde dışlayacak optimal bir moleküler test yoktur (8). 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 önünde engel teşkil etmektedir (1). İngiliz Tiroid Birliği (BTA) patoloji sonucu B3 şeklinde raporlandığında USG eşliğinde tekrar İİAB veya kör biyopsi yapılmasını önermektedir. Sonuç yine B3 şeklinde raporlanırsa bir sonraki seçenek cerrahidir (32).

İİAB sonucu "foliküler lezyon/ foliküler lezyon şüphesi" rapor edilen hastalarda genellikle cerrahi önerilmektedir fakat hastanın kliniğine ve USG özelliklerine göre cerrahi öncesi moleküler testler de düşünülebilir (8). İİAB sonucu "malignite şüphesi" olarak raporlandığında genellikle yaklaşım "malignite" şeklinde raporlanmış gibi yaklaşılmasıdır (8). İİAB sonucu "malignite" gelen hastalara genellikle cerrahi önerilir. Fakat düşük riskli tümörlerde (papillermikrokarsinom) hastanın komorbid hastalıkları dolayısıyla yüksek cerrahi riski mevcutsa ve kısa hayat beklentisi varsa aktif gözlem de bir yaklaşım olabilir (1, 33). Yapılan İİAB'lerin sonuçları %20-25 ihtimalle B3, B4 ve B5 gelmektedir, fakat bu sonuçlara göre malignite ihtimali %5'ten %75'e kadar değişebilmektedir. B5 %5-7 sıklıkla, en az raporlanan biyopsi sonuç kategorisidir ve nispeten yüksek malignite riski nedeniyle (%75'e kadar) tanısal cerrahi tavsiye edilmektedir (28). B3 ve B4 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 (**Tablo 2**) (1). Yapılan değerlendirme yöntemleriyle nodülün malign veya benign olduğu ortaya konulamayan hastaların yönetiminde iki seçenek vardır; yakın takip veya tiroidektomi (5). Benign tiroid nodülü olan biyokimyasal olarak ötiroid hastaların tedavisinde tiroid hormon replasmanının yeri yoktur (5).

Avrupa Tiroid Birliği ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği'nin yayınladığı rehberlerin ATA rehberinden ayrıldığı noktalar vardır. Bu rehberlere göre özgeçmişinde veya sonografik özelliklerinde şüpheli varsa nodül çapı < 1 cm olsada İİAB önerilmektedir (34).

Sonuç olarak tiroid nodülü yönetimindeki güçlük bir tarafta tiroid malignitesini gözden kaçırma ihtimalini en aza indirmeye çalışırken diğer yandan gereksiz tetkik ve aşırı tedaviden uzak durmaktır. İİAB sonucuna göre malignite ve malignite şüphesi gelen hastalarda cerrahi yapılmalıdır (lobektomi veya total tiroidektomi). Fakat sonuç B3 ve B4 şeklinde raporlandığında seçenekler yakın takip veya cerrahidir. Moleküler testler de karar vermede fayda sağlayabilir.

## KAYNAKLAR

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*.2016;26:1-133.
- Wong R, Farrell SG, Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. *The Medical Journal of Australia*.2018; 209:92-98.
- Mazzaferrri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *New England Journal of Medicine* 1993;328:553-559.
- Burman K, Wartofsky L. Clinical Practice. Thyroid Nodules. *The New England journal of medicine*.2015;373:2347.
- Burman KD, Wartofsky L. Thyroid nodules. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373:2347-2356.
- Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Annals of internal medicine*. 1997; 126:226-231.
- Fisher SB, Perrier ND. The incidental thyroid nodule. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018; 68:97-105.
- Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Thyroid nodules: A guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas*. 2017; 96:1-9.
- Detweiler K, Elfenbein DM, Mayers D. Evaluation of Thyroid Nodules. *Surgical Clinics*. 2019; 99:571-586.
- 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.
- Yang SP, Ngeow J. Familial non-medullary thyroid cancer: unraveling the genetic maze. *Endocrine-related cancer*. 2016;23:R577-R595.
- 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.
- Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Annals of internal medicine*.1993; 118:282-289.
- 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.
- Walsh JP. Managing thyroid disease in general practice. *Medical Journal of Australia*. 2016; 205:179-184.
- 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.
- Aspinall SR, Ong SG, Wilson MS, Lennard TW. How shall we manage the incidentally found thyroid nodule? *The surgeon*.2013;11:96-104.
- 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.
- Wilhelm S. Evaluation of thyroid incidentaloma. *Surgical Clinics*. 2014;94:485-497.
- 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.
21. Langer JE. Sonography of the Thyroid. *Radiologic Clinics*.2019;57:469-483.
  22. 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.
  23. Nishino M, Krane JF. Updates in thyroid cytology. *Surgical pathology clinics*. 2018;11:467-487.
  24. Jackson BS. Controversy regarding when clinically suspicious thyroid nodules should be subjected to surgery: review of current guidelines. *Medicine*. 2018;97.
  25. 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.
  26. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta cytologica*.2012;56:333-339.
  27. 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.
  28. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*.2017;27:1341-1346.
  29. 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.
  30. Shin JJ, Caragacianu D, Randolph GW. Impact of thyroid nodule size on prevalence and post-test probability of malignancy: a systematic review. *The Laryngoscope*. 2015;125:263-272.
  31. 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.
  32. 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.
  33. 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.
  34. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick D, Valcavi R, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrine Practice*. 2010;16:1-43.
  35. Mitchell J, Yip L. Decision Making in Indeterminate Thyroid Nodules and the Role of Molecular Testing. *Surgical Clinics*. 2019.