

Tiroid Nodülü Olan Çocuklarda Laboratuvar, Radyolojik ve Sitopatolojik Değerlendirmelerin Histopatolojik Sonuçlarla İlişkisi

Relationship Between Laboratory, Radiological and Cytopathological Evaluations with Histopathological Results in Children with Thyroid Nodules

Emine Çamtosun¹, Ayşehan Akıncı¹, Nurdan Çiftçi¹, Hasan Gökçe², Leman Kayaş¹

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Öz

Amaç: Çocuklarda, tiroid nodüllerinde malignite saptanma sıklığı erişkinlerden daha yüksektir. Çalışmamızda tiroid nodülü olan çocuklarda malign nodülleri saptamada etkili faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif, tek merkezli bir çalışmadır. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) uygulanan <19 yaş 92 hastanın yaş, cinsiyet, laboratuvar, görüntüleme, sitopatoloji ve cerrahi patoloji verileri kaydedildi. Sitopatolojisi benign olan hastalar benign dışı (Bethesda 3-6) olanlarla ve patolojisi malign olan hastalar benign olanlarla yaş, cinsiyet, laboratuvar ve ultrasonografi bulguları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: İİAB sonuçları %14,1 (13/92) tanısal olmayan, %67,4 (62/92) benign, %7,6 (7/92) önemi belirsiz atipi veya folliküler lezyon, %7,6 (7/92) folliküler tümör veya şüphesi, %2,2 (2/92) malignite şüphesi ve %1,1 (1/92) malign şeklindeydi. Benign dışı sitolojisi olanlarda nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve solid nodül sıklığı daha yüksekti (sırasıyla p=0,042, p=0,014). Patolojik incelemesi olan hastaların (n=21) 5'inde karsinom, 2'sinde malignite potansiyeli belirsiz tümör, 14'ünde benign durumlar saptandı. Tüm hastalar içinde malignite sıklığı %5,4 olarak saptandı. Malign patoloji saptananlarda tanı yaşı ortalaması daha düşük, NLO ve solid nodül sıklığı ise daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0,042; p=0,016; p=0,026). İİAB'nin malign nodülü saptamadaki duyarlılığı %100, özgüllüğü %53,8, tanısal değeri %66,7 olarak belirlendi.

Sonuç: NLO yüksekliği ve nodülün solid oluşu İİAB'de benign dışı sonuçlara ve histopatolojide maligniteye işaret edebilir. Tanı yaşı küçük olgularda malignite riski daha yüksek olabilir. İİAB, çocuklarda malign nodülleri saptamada yüksek hassasiyettedir, ancak özgüllüğü artırmaya yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid Nodülü, Malignite, İnce İğne Aspirasyonu, Çocuklar

Abstract

Objectives: In children, the frequency of malignancy in thyroid nodules is higher than in adults. The aim of our study was to determine the effective factors in assigning malignant nodules in children with thyroid nodule.

Materials and Methods: This is a retrospective, single-center study. Age, gender, laboratory, radiological, cytopathological and pathological data of 92 patients who were <19 years old and who underwent fine needle aspiration biopsy (FNAB) were recorded. Patients with benign and non-benign (Bethesda 3-6) cytopathologies, and also patients with malign and benign pathologies were compared in terms of age, gender, laboratory and radiological findings.

Results: FNAB cytopathologies were reported as 14.1% (13/92) non-diagnostic, 67.4% (62/92) benign, 7.6% (7/92) atypia or follicular lesion of undetermined significance, 7.6% (7/92) follicular neoplasia or its suspicion, 2.2% (2/92) suspected malignancy, and 1.1% (1/92) malignant. Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and the frequency of solid nodules were higher in patients with non-benign cytology (p=0.042, p=0.014, respectively). Pathological examinations (n=21) revealed five carcinomas, two neoplasias with undetermined malignant potential, and 14 benign

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Emine Çamtosun,

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Tel.: +90 505 254 17 95 E-posta: emine.camtosun@inonu.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8144-4409

Geliş Tarihi/Received: 07.10.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 19.11.2020

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



conditions. The frequency of overall malignancy was 5.4%. The mean age at diagnosis was lower; NLR and the frequency of solid nodules were higher in those with malignant pathology ($p=0.042$; $p=0.016$; $p=0.026$, respectively). The sensitivity of FNAB in detecting malignant nodule was 100%, specificity was 53.8%, and its diagnostic value was 66.7%.

Conclusion: High NLR and solid nodule may indicate non-benign results in FNAB and malignant histopathology. The risk of malignancy may be higher in cases of younger age at diagnosis. FNAB has high sensitivity in detecting malignant nodules in children; however, studies are needed to increase specificity.

Key Words: Thyroid Nodule, Malignancy, Fine Needle Aspiration, Children

Giriş

Çocukluk çağında tiroid nodüllerinin sıklığı %0,2-1,8 olup çoğu benign karakterlidir, fakat erişkinlere kıyasla çocuklarda bu nodüllerin malign olma olasılığı daha yüksektir (sırayla %5-12 ve %18-26) (1-4). Çocuklarda diferansiye tiroid kanseri (DTC) insidansı giderek artmaktadır (5). Ülkemizde tiroid kanseri, 15-25 yaş adolesan ve genç erişkin kadınlarda en sık görülen ikinci kanser olarak belirlenmiştir (6).

Çocuklarda boyun bölgesine radyoterapi öyküsü, tiroid malignitesine yatkınlık oluşturan genetik hastalık veya otoimmün tiroid hastalığı varlığı veya ailede tiroid malignitesi öyküsü tiroid kanseri (Ca) gelişimi için klinik risk faktörleri olarak belirlenmiştir (7). Bazı laboratuvar parametrelerinin [tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyi, nötrofil lenfosit oranı (NLO) vb.] maligniteyi öngörmede katkısı olabileceğini savunan yayınlar (8-10) olsa da bunları desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (11,12). Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ilk basamaklardan biri olan tiroid ultrasonografi (US) non-invazif bir görüntüleme metodu olup nodülün karakteri hakkında önemli bilgiler vermektedir. Tiroid US'de malign lezyonlarda solid yapı, hipoekojenite, düzensiz sınır, artmış intranodal kan akımı, mikrokalsifikasyon ve eşlik eden anormal boyun lenf nodu varlığı daha sık gözlenmektedir (1,13,14). Tiroid US'nin malign lezyonları saptamadaki duyarlılığı %90 civarlarında iken özgüllüğü daha düşük olduğundan bu konuda ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile desteklenmesi gerekmektedir (15). Amerikan Tiroid Birliği (ATA), çocuklarda tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ve yönetiminde tiroid US ve gerekli olgularda US eşliğinde tiroid İİAB kullanılmasını önermektedir (1). Tiroid İİAB yapılması ile cerrahi uygulanacak hasta sayısının azaldığı saptanmıştır (16). Tiroid İİAB'nin malign nodülleri saptamada duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu erişkinlerdekine benzer bulunmuş ve çeşitli çalışmalarda sırayla %63-100; %62-97 ve %70-95 olarak bildirilmiştir (1,2,12). Günümüzde İİAB sonuçları Bethesda sistemine göre sınıflandırılmaktadır (1,7). Sitolojide malignite şüphesi veya malign bulgular saptandığında cerrahi patolojinin malign sonuçlanması olasılığı oldukça yüksek (>%85) saptanmıştır ve bu olgulara cerrahi uygulanması konusunda fikir birliği vardır (12,17,18). Belirsiz sitolojiler (Bethesda kategori 3 ve 4) varlığında malignite saptama oranı

çocuklarda erişkilere kıyasla 2-2,5 kat daha fazla saptanmış olduğundan (17,19) ATA pediatrik rehberi (2015) tiroid İİAB'de belirsiz sitoloji sonucu olan çocuk olgularda, tanımlayıcı cerrahi (lobektomi ve istemektomi) önermektedir (1). Çocuk hastalarda halen malign lezyonu saptamada duyarlılığı ve özgüllüğü artırmak için çalışmalar devam etmektedir.

Çalışmamızda, merkezimizde 10 yılda tiroid nodülü nedeniyle tiroid İİAB uygulanan çocuk hastaların laboratuvar, tiroid US, İİAB sitopatolojisi ve cerrahi patoloji sonuçlarının ilişkisi değerlendirildi. Bu şekilde İİAB yapılması gereken hastaları ve malignite riski daha yüksek olan hastaları belirlemede yardımcı olabilecek faktörlerin ortaya konulması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2009-Ocak 2019 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde tiroid nodülü tanısı ile izlenen ve 19 yaşından önce İİAB uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tiroid nodülüne İİAB yapılmayan veya işlem 19 yaş ve sonrasında yapılan olgular çalışmaya alınmadı. Hastaların, hastane bilgi işlem sistemindeki yaş, cinsiyet bilgileri laboratuvar sonuçları [Serum TSH, anti tiroid peroksidaz antikor (ATA), antitiroglobulin antikor (ATG), nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı], görüntüleme (Tiroid US, boyun US) ve patoloji (İİAB patolojisi, cerrahi patoloji) raporları retrospektif olarak incelenerek kaydedildi.

Serum TSH, ATA ve ATG düzeyleri Siemens marka Advia Centaur XPT model cihaz ile immün kemilüminesens yöntemiyle çalışıldı (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 511 Benedict avenue Tarrytown, NY 10591-5097, USA). Referans aralıkları; TSH: 0,33-6 U/mL, ATA: 0-60 U/mL, ATG: 0-60 U/mL. Tam kan sayımı işlemi Sysmex marka XN-1000 model cihaz ile Floresans akış sitometrisi ile çalışıldı (Sysmex Europe GmbH Bombarch 122848 Norderstedt Germany). Tiroid İİAB öncesi ölçülen nötrofil sayısı lenfosit sayısına bölünerek NLO, platelet sayısı lenfosit sayısına bölünerek platelet lenfosit oranı (PLO) elde edildi. Tiroid US raporlarından nodül sayısı (tek, multipl), İİAB uygulanan nodülün uzun çapı, ekojenitesi (hipoekoik, hiperkoik, izoekoik, anekoik), yapısı (solid, kistik, mikst), sınırları (düzenli, düzensiz), artmış kan akımı varlığı (var/yok), mikrokalsifikasyon varlığı (var, yok), eşlik eden servikal lenfadenopati varlığı (var, yok) kaydedildi.

Merkezimizde tiroid US'de nodül çapı ≥ 10 mm olan veya nodül çapı < 10 mm olup şüpheli klinik ve/veya US özellikleri olan hastalara İİAB uygulanmaktadır. Tiroid US'de nodüde solid yapı, hipoekojenite, düzensiz sınır, mikrokalsifikasyon, artmış kan akımı ve eşlik eden servikal LAP şüpheli bulgular olarak kabul edilmektedir (1). Çocuklara İİAB tecrübeli radyoloji uzmanı tarafından US eşliğinde yapılmaktadır ve çoklu nodül varlığında en büyük ve malignite açısından riskli görülen nodülden örnek alınmaktadır. Sitopatolojik değerlendirme sonuçları Bethesda sistemi kullanılarak rapor edilmektedir. Bu sistemde bulgular 1) tanısız olmayan/yetersiz sitoloji, 2) benign sitoloji, 3) önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz folliküler lezyon (ÖBA/ÖBFL), 4) folliküler/hurthle hücreli tümör veya folliküler/hurthle hücreli tümör şüphesi (FT/FTŞ), 5) malignite şüphesi (MŞ), 6) malign sitoloji olarak altı kategoride tanımlanmaktadır (1). Merkezimizde İİAB sitolojisi Bethesda 5 ve 6 olan hastalara ve Bethesda 3-4 olan hastalardan eşlik eden klinik veya radyolojik risk faktörleri olanlara cerrahi önerilmektedir.

İİAB'de benign sitolojiye (Bethesda kategori 2) sahip olgular grup 1, diğer tanısız sitolojilere (Bethesda kategori 3,4,5,6) sahip olanlar grup 2 olarak sınıflandırıldı. Cerrahi patoloji sonuçları malign olan olgular grup A, benign olan olgular (folliküler adenom, nodüler hiperplazi, kolloidal hiperplazi, folliküler nodül, kistik fibrotik dejeneratif nodül) grup B olarak sınıflandırıldı, malignite potansiyeli belirsiz lezyonlar bu gruplara dahil edilmedi. Grup 1 ile 2 ve grup A ile B yaş, cinsiyet, serum TSH düzeyi, otoantikor pozitifliği, NLO, PLO, nodül uzun çapı, sayısı, ekojenitesi, sınır düzensizliği, solid nodül sıklığı, artmış kan akımı sıklığı, mikrokalsifikasyon sıklığı ve eşlik eden patolojik servikal lenf nodu sıklığı açılarından karşılaştırıldı.

İİAB sitoloji sonuçlarından Bethesda 3-6 olanlar sitoloji pozitif, cerrahi patoloji sonrası malignite saptanan olgular patoloji pozitif kabul edildi. Doğru-pozitif (DP), yanlış-pozitif (YP), doğru-negatif (DN), yanlış-negatif (YN) tanımlamaları kullanılarak İİAB'nin malign patolojiyi tanımadaki duyarlılık $[DP/(DP+YN)]$ ve özgüllüğü $[DN/(DN+YP)]$ hesaplandı. Ayrıca pozitif tahmin ettirici değer (PTD) $[DP/(DP+YP); PTD]$, negatif tahmin ettirici değer (NTD) $[DN/(DN+YN); NTD]$ ve tanısız değer $[(DP+DN)/(DP+DN+YP+YN)]$ hesaplandı (12).

Çalışma retrospektif veri analizi olarak düzenlendiğinden ve herhangi bir girişim içermediğinden hastalardan onam alınmadı.

Çalışma için İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'ndan onay alındı (07/05/2019, karar sayısı: 2019/9-17). Çalışmadaki tüm işlemler Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm sonuçlar SPSS 20 (SPSS, Chicago, IL, ABD) kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenler yüzde ve sayı olarak tanımlanırken, sürekli değişkenler minimum, maksimum ve

ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Sayısal veriler için normal dağılım gösterenlerde Bağımsız Örnek t-test, normal dağılımda olmayanlar için ise Mann-Whitney U ve Wilcoxon W testleri kullanıldı. Kategorik verilerin sıklık oranlarının karşılaştırılmasında Pearson's ki-kare ve Fisher's uygunluk testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

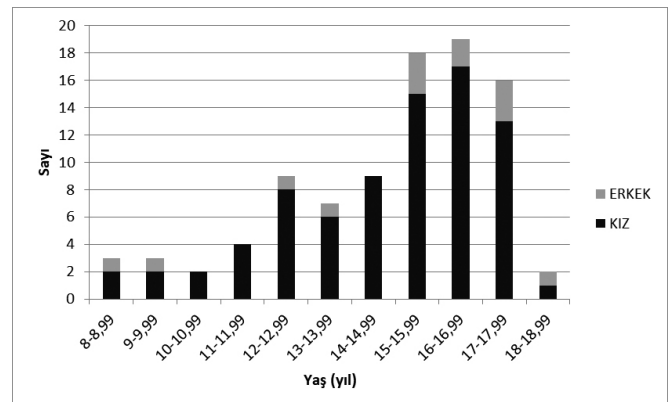
Bulgular

Tiroid nodülüne İİAB yapılan çocuk hastaların ($n=92$) ortalama tanı yaşları $14,83 \pm 2,43$ (8,25-18,9) yıl olup, %59,8'inin yaşları (55/92) 15 yıl ve üzerinde idi (Şekil 1). Tüm olguların %85,9'u (79/92) kız, %14,1'i (13/92) ise erkekti. Hastaların İİAB sonrası median izlem süresi 15,58 (0-99) ay olup yalnız 5 hastanın 6 aydan kısa idi.

Laboratuvar değerlendirmelerinde olguların ortalama serum TSH düzeyi $3,09 \pm 8,07$ (0-75) U/mL olarak hesaplandı. Olguların %16,3'ünde serumda ATA pozitif, %15,2'sinde serumda ATG pozitif, %10,9'unda her iki antikor pozitif, %20,6'sında ise en az bir otoantikor pozitif saptandı. Tiroid USG bulgularına bakıldığında olguların 34'ünde (%37) tek nodül (24 sağ, 10 sol) diğerlerinde multipl (çoklu) nodül saptandı (Tablo 1). Tiroid İİAB yapılan nodüllerin US özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

İİAB sitoloji raporları incelendiğinde olguların 13'ünde (%14,1) tanısız olmayan sitoloji, 62'sinde (%67,4) benign sitoloji, yedisinde (%7,6) ÖBA/ÖBFL, yedisinde (%7,6) FT/FTŞ, ikisinde (%2,2) MŞ, birinde (%1,1) malignite bulguları saptandı.

İİAB sonucu tanısız olan 79 olgu; benign sitoloji saptananlar (Grup 1, $n=62$) ve diğer sitolojik bulgusu olanlar (Grup 2, $n=17$) şeklinde ayrıldığında gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı, serum TSH değeri, ATA ve/veya ATG pozitifliği ve PLO açılarından fark saptanmadı (Tablo 2). Grup 2'de NLO grup 1'den



Şekil 1: Tiroid İİAB yapılan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı
İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

Tablo 1: Tiroid İİAB yapılan nodüllerin tiroid US bulguları

Tiroid US özellikleri (n=92)	n (%)
Nodül sayısı	Tek: 34 (%37) (24 sağ, 10 sol) Multipl: 58 (%63)
Uzun çap Ortalama \pm SS (mm)	16,84 \pm 7,91 (6-45)
Nodül ekojenitesi	Hipoekoik: 27 (%29,3) Hiperekoik: 9 (%9,8) İzoekoik: 10 (%10,9) Mikst: 10 (%10,9) (8 izohipoekoik, 2 izohiperekoik) Anekoik: 1 (%1,09) Belirtilmemiş: 35 (%38)
Nodül yapısı	Solid: 42 (%45,7) Kistik: 15 (%16,3) Mikst: 25 (%27,2) Belirtilmemiş: 10 (%10,9)
Nodül sınırları	Düzensiz: 12 (%13) Düzenli: 10 (%10,9) Belirtilmemiş: 70 (%76)
Nodülde artmış kan akımı	Var: 21 (%22,8) Yok: 8 (%8,7) Belirtilmemiş: 63 (%68,5)
Mikrokalsifikasyon	Var: 14 (%15,2) Yok: 78 (%84,8)
Eşlik eden patolojik servikal lenf nodu	Var: 1 (%1,1) Yok: 91 (%98,9)

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi, US: Ultrasonografi, SS: Standart sapma

Tablo 2: Tiroid İİAB'de benign sitoloji saptanan hastalar ile benign dışı tanısal sitoloji saptanan hastaların demografik veriler, laboratuvar bulguları ve tiroid US bulguları açısından karşılaştırılması

	Grup 1 (n=62)	Grup 2 (n=17)	p
Yaş	15,01 \pm 2,064	13,71 \pm 3,402	0,180
Cinsiyet	%88,7K %11,3E	%88,2K %11,8E	0,622
Serum TSH	1,87 \pm 1,35	7,37 \pm 17,79	0,270
ATA ve/veya ATG pozitifliği	%22,6	%11,8	0,500
Nötrofil/Lenfosit oranı	1,00\pm1,14	1,55\pm0,90	0,042*
Platelet/Lenfosit oranı	69,00 \pm 72,59	98,24 \pm 56,44	0,124
Nodül uzun çapı Ortalama \pm SS (mm)	16,00 \pm 7,99	19,76 \pm 8,22	0,057
Tek nodül	%37,1 (23/62)	%41,2 (7/17)	0,759
Hipoekoik nodül	%45,9 (17/37)	%53,3 (8/15)	0,860
Nodülde hipoeoik komponent*	%59,4 (22/37)	%66,6 (10/15)	0,865
Solid nodül	%44,6 (25/56)	%85,7 (12/14)	0,014*
Nodülde solid komponent**	%80,4 (45/56)	%100 (14/14)	0,105
Nodülde düzensiz sınır	%63,6 (7/11)	%42,8 (3/7)	0,630
Nodülde artmış kan akımı	%66,6 (10/15)	%88,8 (8/9)	0,351
Nodülde mikrokalsifikasyon	%11,3(7/62)	%17,6 (3/17)	0,441
Eşlik eden patolojik servikal lenf nodu	%0 (0/62)	%5,9 (1/17)	0,215

Grup 1: İİAB sitoloji sonucu benign olan hastalar; Grup 2: İİAB sitoloji sonucu Bethesda kategori 3-6 olan hastalar; *hipoeoik veya izohipoekoik; **solid veya solid komponenti olan kistik (mikst).

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi, US: Ultrasonografi, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, ATA: Anti tiroid peroksidadz antikor, ATG: Antitiroglobulin antikor, SS: Standart sapma

daha yüksekti ($p=0,042$). Ortalama nodül uzun çapı, tek nodül sıklığı, hipoekoik nodül sıklığı, nodülde hipoekoik komponentin bulunma sıklığı açılarından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup 2'de solid nodül sıklığı grup 1'den daha yüksek saptandı ($p=0,014$). Solid komponent içeren (solid ve mikst) nodül sıklığı açısından gruplar arasında fark yoktu. Nodülde düzensiz sınır sıklığı, artmış kan akımı sıklığı, mikrokalsifikasyon saptanma sıklığı açılarından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Patolojik LAP ise yalnız bir olguda saptanmıştı ve grup 2'deydi.

Yirmi bir olguya cerrahi uygulanmış, patoloji raporlarına göre beş olguda karsinom (dört papiller Ca, bir folliküler Ca), bir olguda malignite potansiyeli belirsiz folliküler tümör (MPBFT), bir olguda malignite potansiyeli belirsiz diferensiyel tümör (MPBDT), 14 olguda benign tiroid patolojileri [beş olguda folliküler adenom (FA), beş olguda nodüler hiperplazi, iki olguda kolloidal hiperplazi, bir olguda folliküler nodül, bir olguda kistik fibrotik dejeneratif nodül] saptanmıştı. Tüm olgular içinde malignite saptanma oranı %5,4 (5/92) olarak belirlendi.

Cerrahi patoloji sonuçları malign olan olgular grup A ($n=5$), benign olan olgular grup B ($n=14$) olarak sınıflandığında grup A'da yaş ortalaması grup B'den daha düşüktü (Tablo 3). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı, her iki grupta da kız çoğunlukta idi. Serum TSH düzeyi, PLO, ATA ve/veya ATG pozitifliği gruplar arasında istatistiksel açıdan farklı değildi. Grup A'da NLO grup B'ye göre daha yüksekti. Ortalama nodül uzun çapı, tek nodül sıklığı, hipoekoik nodül sıklığı, nodülde hipoekoik komponent bulunma sıklığı gruplar arasında

benzerdi. Grup A'da solid nodül sıklığı grup B'ye göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Nodülde sınır düzensizliği, artmış kan akımı ve mikrokalsifikasyon varlığı açılarından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Patolojik LAP ise yalnızca, malign gruptaki bir olguda saptandı.

Cerrahi yapılan olgularda İİAB sitopatolojik sonuçları ile cerrahi patoloji raporları karşılaştırıldı (Tablo 4). Benign sitolojiye sahip olgulardan yedisine cerrahi uygulandı ve hepsinde cerrahi patolojilerin benign raporlandığı saptandı. ÖBA/ÖBFL sitolojisine sahip olgulardan dördüne cerrahi uygulanmış, bunların ikisine karsinom (bir folliküler Ca, bir papiller Ca); birine MPBFT tanıları konulmuştu. ÖBA/ÖBFL sitolojisine sahip olguların %28,6'sının (2/7); cerrahi uygulananlar arasında ise %50'sinin (2/4) malignite tanısı aldığı görüldü. FT/FTŞ sitolojik tanısı olan olgulardan altısına cerrahi uygulanmış, bunlardan birine karsinom (papiller Ca); birine MPBDT tanıları konulmuş, geri kalanlarda ise benign patolojiler saptanmıştı (üçünde folliküler adenom, birinde nodüler hiperplazi). FT/FTŞ sitolojisine sahip olguların %14,3'ünün (1/7), cerrahi uygulananlar arasında ise %16,7'sinin (1/6) malignite tanısı aldığı görüldü. Sitolojisinde MŞ saptanan iki hastaya cerrahi uygulanmış birinde (%50) karsinom (papiller Ca) saptanmıştı. Sitolojisi malign olarak raporlanan bir hastanın cerrahi patolojisi de malign (papiller Ca) olarak sonuçlanmıştı. Tanısal İİAB değerlendirmesinde benign dışı sitolojiler saptanan olgularda malignite saptanma oranı %29,4 (cerrahi uygulananlar arasında %38,5) olarak belirlendi.

Çalışmamızda İİAB'nin malign tiroid nodülünü saptamadaki duyarlılığı %100, özgüllüğü %53,8, tanısal değeri %66,7 olarak hesaplandı. PTD %45,5; NTD ise %100 olarak belirlendi.

Tablo 3: Cerrahi patoloji sonuçları malign olan hastalar ile benign olan hastaların demografik veriler, laboratuvar bulguları ve tiroid US bulguları açısından karşılaştırılması

	Grup A (n=5)	Grup B (n=14)	p
Yaş	11,93±2,76	14,71±2,27	0,042*
Cinsiyet	%100K %0E	%92,9K %7,1E	0,737
Serum TSH	2,83±1,82	6,82±19,65	0,229
ATA ve/veya ATG pozitifliği	%7,1	%20,0	0,468
Nötrofil/lenfosit oranı	2,19±0,57	1,07±0,83	0,016*
Platelet/lenfosit oranı	124,37±53,37	80,74±56,46	0,163
Nodül uzun çap Ortalama ± SS (mm)	19,20±5,80	23,29±8,79	0,265
Tek nodül	%20 (1/5)	%57,1 (8/14)	0,303
Hipoekoik nodül	%75 (3/4)	%27,3 (3/11)	0,235
Nodülde hipoekoik komponent*	%75 (3/4)	%54,5 (6/11)	0,604
Solid nodül	%100 (5/5)	%27,3 (3/11)	0,026
Nodülde düzensiz sınır	%66,6 (2/3)	%40 (2/5)	1,000
Nodülde artmış kan akımı	%100 (3/3)	%100 (5/5)	-
Nodülde mikrokalsifikasyon	%20 (1/5)	%7,1 (1/14)	0,468
Eşlik eden patolojik servikal lenf nodu	%20 (1/5)	%0 (0/14)	0,263

Grup A: Cerrahi patoloji raporu benign; Grup B: Cerrahi patoloji raporu malign; *hipoekoik veya izohipoekoik; **solid veya solid komponenti olan kistik (mikst). US: Ultrasonografi, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, ATA: Anti tiroid peroksidaz antikor, ATG: Antitiroglobulin antikor, SS: Standart sapma

Tartışma

Çocuklarda tiroid nodülü erişkinlere oranla daha az sıklıkla görülmektedir, ve bunların çoğu adolesan dönemde saptanmaktadır. Çeşitli çalışmalarda tiroid nodülü saptanan çocukların yaş ortalaması 11,5-16,1 (4-18) yaş olarak rapor edilmiştir ve olguların büyük bir kısmı kız cinsiyetindedir (%65-85) (3,4,12,20,21). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ortalama tanı yaşı 13,7 yıl idi ve olguların %85,9'u kızdı. Baş ve ark.'nın (20) çalışmasında tanı yaşı 13-17 yıl, Cherella ve ark.'nın (3) çalışmasında 15-18 yıl, olgularımızda ise 15-17 yıl arasında pik yapmaktaydı. Kızlarda tiroid nodüllerinin neden daha sık görüldüğü henüz netlik kazanmamışsa da otoimmün tiroid hastalıklarının kızlarda daha sık görülmesi veya dişi cinsiyet hormonlarının varlığı birer etken olabilir. Bu olası etkenler tiroid nodüllerinin özellikle pubertal yaşlarda daha sık görülmesinde de etkili olabilir.

Çocukluk çağıında saptanan tiroid nodüllerinin malign olma olasılığının (%18-26) erişkinlere kıyasla daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (3,4). Çalışmalarda çoğunlukla İİAB yapılan olgular içindeki oran bildirilmiş olduğundan tüm olgulardaki malignite oranının biraz daha düşük olacağı tahmin edilebilir. Baş ve ark.'nın (20) çalışmasında tiroid nodülü saptanan tüm çocuk hastalar içinde malignite oranı %4,5; Jang ve ark.'nın (4) çalışmasında ise %14 olarak bildirilmiştir (20). Çünkü çoğu merkezde tiroid nodülü saptanan olgularda klinik ve tiroid US değerlendirmesinde riskli bulgular saptanan hastalara İİAB uygulanmaktadır. Ülkemizden yapılan farklı çalışmalarda İİAB uygulanan çocuk hastaların %6,6-38,8'inde malignite saptandığı bildirilmiştir (12,20,22). Kardelen ve ark. (12) çalışma yapıldığı dönemde papiller benzeri nükleer özellik taşıyan non-invazif folliküler tiroid neoplazmi klinik antitesi henüz bilinmediğinden bunların folliküler varyant papiller tiroid Ca olarak raporlanmış olabileceğini ve bunun yüksek malignite oranında (%38,8) etkili olmuş olabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda İİAB yapılan olgular arasında malignite oranı %5,4 saptanmıştır. Bildirilen malignite oranlarındaki farklılığın, İİAB yapılacak hastaların belirlenmesinde kullanılan kriterler ile ilişkili olabileceği veya daha büyük referans merkezlerine daha riskli hastaların gönderilmesinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Erişkin popülasyonda İİAB, tiroid nodüllerinin ameliyat öncesi teşhisinde en doğru test olarak kabul edilir. Bunun yanısıra klinik özellikler ve Tiroid US bulguları da nodülün benign malign ayırımında önemli bilgiler veren parametrelerdir. Bazı laboratuvar parametrelerinin de malignite riski ile ilişkisi incelenmiştir. Örneğin McLeod ve ark. (8) TSH düzeyi daha yüksek olan olgularda nodülün malign çıkma riskinin daha yüksek olduğunu öne sürmüştü de diğer çalışmalar bunu desteklemektedir (4,12,23). Çalışmamızda da malign veya benign tiroid nodülüne sahip olgular arasında ortalama TSH düzeyi açısından fark saptanmadı. Kronik enflamasyonu ifade eden NLO ve PLO'nun çeşitli kanserlerin gelişimi veya prognozunu öngörmede rolü olduğu gösterilmiş olduğundan, bu parametrelerin de benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırımında katkısı olup olmadığı araştırılmıştır. Erişkin olgularda yapılan bazı çalışmalarda NLO'nun malign tiroid nodülü olan olgularda daha yüksek olduğu saptanmışsa da (9,10,24) güncel bir metaanalizde DTC ve benign nodülü olan hastalar arasında NLO açısından anlamlı bir fark bulunmadığı ortaya konmuştur (11). Başka bir metaanalizde ise NLO'nun tiroid Ca'da prognozu öngörmede iyi bir belirteç olduğu bulunmuştur (25). Çalışmamızda malignite saptanan hastalarda NLO'nun benign nodülü olan olgulardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Literatürde pediatrik olgularla ilgili benzer çalışmaya rastlanamadı.

Malignite riski yüksek lezyonları tahmin etmede Tiroid US bulguları yol gösterici olabilmektedir. Daha önceki çalışmalara göre malign lezyonlarda solid yapı, hipoekojenite, düzensiz sınır, artmış intranodal kan akımı, mikrokalsifikasyon ve eşlik eden anormal boyun lenf nodu varlığı daha sık gözlenmektedir (1). Tiroid US bulguları kullanılarak çeşitli risk skorlamaları

Tablo 4: İİAB raporları ve cerrahi patoloji raporlarının karşılaştırılması

	Cerrahi patoloji				Toplam cerrahi	Cerrahi uygulanmayan	
	Benign	Malign	MPBFT	MPBDT		Toplam sitoloji sonucu	
İİAB sitoloji	Tanısal değil	1	0	0	1	12	13
	Benign	7	0	0	7	55	62
	ÖBA/ÖBFL	1	2	1	4	3	7
	FN/FNŞ	4	1	0	6	1	7
	Malign şüpheli	1	1	0	2	0	2
	Malign	0	1	0	1	0	1
	Toplam	14	5	1	1	21	71

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi, ÖBA/ÖBFL: Önemi belirsiz atipi veya öemi belirsiz folliküler lezyon, FN/FNŞ: Folliküler neoplazi veya folliküler neoplazi şüphesi, MPBFT: Malignite potansiyeli belirsiz folliküler tümör, MPBDT: Malignite potansiyeli belirsiz diferansiye tümör

oluşturulmuştur. Güncel bir çalışmada ATA malignite risk skorlamasına ve radyoloğun nodül hakkındaki genel izlemine göre skorlama yapılarak veriler sitoloji ve histoloji sonuçları ile karşılaştırıldığında malign tiroid nodülünü saptamada her iki yöntemle duyarlılık %90 civarındayken özgüllük daha düşük bulunmuştur (sırayla %54 ve %80) (15). Tiroid US bulguları İİAB yapılacak hastaların seçiminde etkili olmaktadır. Çalışmamızda İİAB sonucunda benign dışı sitolojiler saptanan (Bethesda 3-6) hastalarda ortalama NLO ve solid nodül sıklığı benign sitolojisi olanlara göre daha yüksek saptandı. Yaş, cinsiyet, serum TSH, otoantikör varlığı, PLO, nodül çapı, nodül sayısı, ekojenitesi, sınır düzensizliği, artmış kan akımı sıklığı açılarından ise benign ve benign dışı sitolojiler arasında fark saptanmadı. Ancak US raporlarında özellikle nodül sınırları ve kan akımı konusunda yeterli veri olmadığı gözlemlendi. Tiroid nodülünün yönetildiği tersiyer merkezlerde Tiroid US raporlarının standart ve daha ayrıntılı olması klinisyeni daha iyi yönlendirecektir. Çalışmamızda cerrahi patolojisi malign veya benign sonuçlanan hastalar karşılaştırıldığında; malign olgularda ortalama tanı yaşının daha küçük olduğu, NLO'nun daha yüksek olduğu ve nodüllerin daha yüksek oranda solid olduğu saptandı. Cinsiyet dağılımı, serum TSH, otoantikör varlığı, PLO, nodül çapı, nodül sayısı, ekojenitesi, sınır düzensizliği, artmış kan akımı sıklığı açılarından ise fark saptanmadı. Çalışmanın retrospektif özelliği, malign olgu sayısının ve bazı verilerin yetersiz olmasının bazı bulguları etkilemiş olabileceği düşünüldü. Farklı çalışmalarda benign ve malign olgular arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmadığı bildirilmiştir (4,12).

Çocuklarda tiroid İİAB'de tanısız olmayan sitolojiler %10-15, benign sitoloji %40-65, ÖBA/ÖBFL %7-15, FT/FTŞ %3-7,5, MŞ %3-9, malign sitoloji %3-16 sıklığında bildirilmektedir (3,12,20,22). Çalışmamızda benign, ÖBA/ÖBFL, FT/FTŞ sıklığı benzerken, MŞ ve malign sitoloji oranı düşüktü. Çocuklarda ve erişkinlerde tiroid İİAB'de MŞ ve malign bulgular saptanan hastalarda cerrahi sonrası yüksek oranlarda malign histoloji saptanmakta (sırayla %73-100, %97-100) (3,12,18,26) ve buna dayanarak bu grup hastalarda tartışmasız cerrahi önerilmektedir. Çalışmamızda MŞ ve malign bulguları olan üç hastanın ikisinde malign patoloji saptandı. Belirsiz sitolojilerden ÖBA/ÖBFL ve FT/FTŞ'de cerrahi sonrası malign lezyon saptanma oranları çocuklarda erişkinlere kıyasla daha fazla bildirilmiş olduğundan (sırayla %28 ve %58) ATA pediatrik rehberi bu grup hastalarda lobektomi istemektomi önermektedir (1). Güncel çalışmalarda ÖBA/ÖBFL için benzer oranlar bildirilmiştir. Ancak Cherella ve ark. (3) ÖBA saptanan olguların üçte birinde tekrarlanan İİAB'nin benign saptandığını bildirmiş ve bu hastalarda İİAB tekrarının düşünülebileceğini belirtmiştir. FT/FTŞ sitolojisinde malignite riski için literatürde çok farklı sonuçlar elde edilmiş, bazı çalışmalarda bu oran %70-100 gibi çok yüksek bildirilmişken (3,26,27) diğerlerinde ise %20-25 olarak raporlanmıştır (18,28,29). Çalışmamızda ÖBA/ÖBFL ve FT/FTŞ'de malignite oranları sırayla

%28,6 ve %14,3 olarak belirlendi. Wang ve ark. (18) geniş serili güncel çalışmalarında, 2012 yılı ve sonrasında yayınlanan altı çalışmayı da hesaba katınca bu oranları sırayla ortalama %19-26 ve %41-48 olarak saptamışlardır ve bu iki kategoride rutin cerrahi uygulamak yerine seri İİAB incelemeleri ve moleküler analiz ile seçilmiş olgulara cerrahi uygulanmasını önermişlerdir. FT/FTŞ bulguları hem benign (folliküler adeom) hem malign patolojilere işaret edebilmektedir ve bunu sitopatoloji ile ayırt etmek mümkün değildir. Bazı serilerde de çok yüksek malignite oranları bildirildiğinden çocuklarda maligniteyi işaret eden veya ekarte ettiren ek kriterler (moleküler analiz gibi) ortaya konulana kadar özellikle FT/FTŞ grubunda ATA'nin önerdiği gibi tanımlayıcı cerrahi yapılması yerinde olacaktır. ÖBA/ÖBFL sitolojisinde İİAB'nin tekrarlanması ve bulgular devam ediyorsa tanımlayıcı cerrahi yapılması düşünülebilir.

Çocuklarda tiroid İİAB'nin malign lezyonu saptamadaki etkinliği ile ilgili 2009 yılı öncesi yayınlanan 12 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, genel duyarlılık %94 [%95 güven aralığı (CI), %86-100], özgüllük %81 (%95 CI, %72-91), doğruluk %83,6; PTD %55,3; NTD %98,2 olarak belirlenmiştir. Bu bulgular ışığında pediatrik popülasyonda İİAB'nin duyarlı bir tanı testi olduğu ve maligniteyi dışlamak için yararlı bir araç olduğu sonucuna varılmıştır (2). Kardelen ve ark. (12) yaptıkları çalışmada duyarlılığı %96, özgüllüğü %50, PTD %90,9, NTD %75, ve tanısız değeri %89,2 saptamışlardır. Bu çalışmada MŞ ve malign sitoloji bulgusu olan hastaların oranı %25 gibi yüksek olduğundan PTD daha yüksek saptanmış olabilir. Çalışmamızda İİAB'nin malign tiroid nodülünü saptamadaki duyarlılığı yüksekti (%100), ancak özgüllüğü düşüktü (%53,8). Tanısız değer %66,7; PTD %45,5; NTD ise %100 olarak belirlendi. Bu değerler Stevens ve ark.'nın (2) meta-analiz sonuçlarıyla uyumluydu. Bu bulgulara göre İİAB benign lezyonları daha yüksek doğrulukta belirlemektedir ancak malign olguları belirlemede yeterli özgüllükte değildir. Literatürde İİAB'de benign bulgular saptanan ancak izlemde nodül boyutunda artış saptaması üzerine cerrahi uygulanarak malignite saptanan çocuk olgular da (%3-7) bildirilmiştir (12,18,20,22). Bu gözlemler, tiroid İİAB'de benign bulgular saptansa da hastaların klinik ve US ile izlemine devam edilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Literatürde malign lezyonu belirlemek için klinik bulgular, US bulguları ve İİAB sonuçlarının birlikte değerlendirildiği skorlamalar da geliştirilmiş ancak pediatrik hastalarda yaş küçüldükçe maligniteyi saptamadaki duyarlılığın azaldığı gözlemlenmiştir (30).

Sonuç

Tiroid nodülüne İİAB yapılan çocuk olgularımızda malignite sıklığı %5,4; İİAB'de benign dışı sitolojiler saptanan olgularda ise %29,4 (cerrahi uygulananlar arasında %38,5) saptandı. Küçük

tanı yaşı, solid nodül varlığı ve NLO; İİAB yapılacak hastaları belirlemede ve maligniteyi öngörmeye yol gösterici olabilirler. Tiroid İİAB çocuklarda özellikle benign nodülleri iyi ayırt etmektedir, malign nodülleri tahmin ederek cerrahi yapılacak hastaları belirlemeyi kolaylaştırır da özgüllüğü halen yeterli değildir. Çocuklarda tiroid nodülleri içinde malign olanları belirlemede özgüllüğü artırmaya yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'ndan onay alındı (07/05/2019, Karar sayısı: 2019/9-17)

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif veri analizi olarak düzenlendiğinden ve herhangi bir girişim içermediğinden hastalardan onam alınmadı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.Ç., A.A., N.Ç., Konsept: E.Ç., Dizayn: E.Ç., Veri Toplama veya İşleme: E.Ç., N.Ç., Analiz veya Yorumlama: E.Ç., A.A., H.G., L.K., Literatür Arama: E.Ç., Yazan: E.Ç., A.A., H.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;25:716-759.
- Stevens C, Lee JK, Sadatsafavi M, et al. Pediatric thyroid fine-needle aspiration cytology: a meta-analysis. *J Pediatr Surg*. 2009;44:2184-2191.
- Cherella CE, Angell TE, Richman DM, et al. Differences in Thyroid Nodule Cytology and Malignancy Risk Between Children and Adults. *Thyroid*. 2019;29:1097-1104.
- Jang JH, Park SH, Cho KS, et al. Cancer in thyroid nodules with fine-needle aspiration in Korean pediatric populations. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;23:94-98.
- Qian ZJ, Jin MC, Meister KD, et al. Pediatric Thyroid Cancer Incidence and Mortality Trends in the United States, 1973-2013. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145:617-623.
- Türkiye Kanser İstatistikleri 2016. Ankara: 2019. https://hsqm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_statistikleri_2016.pdf.
- Bauer AJ. Thyroid nodules in children and adolescents. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26:266-274.
- McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, et al. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2682-2692.
- Seretis C, Gourgiotis S, Gemenetzis G, et al. The significance of neutrophil/lymphocyte ratio as a possible marker of underlying papillary microcarcinomas in thyroidal goiters: a pilot study. *Am J Surg*. 2013;205:691-696.

- Kocer D, Karakukcu C, Karaman H, et al. May the neutrophil/lymphocyte ratio be a predictor in the differentiation of different thyroid disorders? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:3875-3879.
- Liu JF, Ba L, Lv H, et al. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:38551.
- Kardelen AI AD, Yılmaz C, Poyrazoglu S, et al. The Role Of Thyroid Fine-Needle Aspiration Cytology In The Treatment And Follow-Up Of Thyroid Nodules In The Pediatric Population. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019;15:333-341.
- Lyshchik A, Drozd V, Demidchik Y, et al. Diagnosis of thyroid cancer in children: value of gray-scale and power doppler US. *Radiology*. 2005;235:604-613.
- Leboulleux S, Girard E, Rose M, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3590-3594.
- Creo A, Alahdab F, Al Nofal A, et al. Ultrasonography and the American Thyroid Association Ultrasound-Based Risk Stratification Tool: Utility in Pediatric and Adolescent Thyroid Nodules. *Horm Res Paediatr*. 2018;90:93-101.
- Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30:361-400.
- Smith M, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al. Indeterminate pediatric thyroid fine needle aspirations: a study of 68 cases. *Acta Cytol*. 2013;57:341-348.
- Wang H, Mehrad M, Ely KA, et al. Incidence and malignancy rates of indeterminate pediatric thyroid nodules. *Cancer Cytopathol*. 2019;127:231-239.
- Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol*. 2012;120:342-350.
- Baş VN, Aycan Z, Cetinkaya S, et al. Thyroid nodules in children and adolescents: a single institution's experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25:633-638.
- Rah CS, Kim WW, Lee YM, et al. Recent Trends in the Clinicopathological Features of Thyroid Nodules in Pediatric Patients: A Single Tertiary Center Experience over 25 Years. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:1829043.
- Altıncık A, Demir K, Abacı A, et al. Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and follow-up of thyroid nodules in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2:78-80.
- Al Dawish M, Alwin Robert A, Al Shehri K, et al. Risk Stratification of Thyroid Nodules with Bethesda III Category: The Experience of a Territorial Healthcare Hospital. *Cureus*. 2020;12:8202.
- Sit M, Aktas G, Erkol H, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio is Useful in Differentiation of Malign and Benign Thyroid Nodules. *P R Health Sci J*. 2019;38:60-63.
- Feng J, Wang Y, Shan G, et al. Clinical and prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio for patients with thyroid cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:19686.
- Norlén O, Charlton A, Sarkis LM, et al. Risk of malignancy for each Bethesda class in pediatric thyroid nodules. *J Pediatr Surg*. 2015;50:1147-1149.
- Gupta A, Ly S, Castroneves LA, et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3238-3245.
- Heider A, Arnold S, Lew M, et al. Malignant risk of indeterminate pediatric thyroid nodules—An institutional experience. *Diagn Cytopathol*. 2019;47:993-998.
- Lale SA, Morgenstern NN, Chiara S, et al. Fine needle aspiration of thyroid nodules in the pediatric population: a 12-year cyto-histological correlation experience at North Shore-Long Island Jewish Health System. *Diagn Cytopathol*. 2015;43:598-604.
- Creo A, Alahdab F, Al Nofal A, et al. Diagnostic accuracy of the McGill thyroid nodule score in paediatric patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90:200-207.