

■ Derleme

Çocukluk çağı tiroid nodüllerine yaklaşım*Approach to thyroid nodules in childhood*Sevinç ODABAŞI GÜNEŞ^{1a}, Ayça TÖREL ERGÜR¹¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, TÜRKİYE**ÖZ**

Çocuklarda tiroid nodül gelişiminde genetik ve çevresel bir çok faktör rol oynamaktadır. Çocukluk çağında palpe edilebilen tiroid nodül sıklığı %2 olarak bildirilmektedir. Günümüzde ultrasonografinin daha yaygın olarak kullanılması nedeniyle bu oranın %5'e kadar çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Çocukluk çağında tespit edilen tiroid nodüllerinin büyük bir kısmının benign karakterde olmasına karşın erişkin yaş grubu ile kıyaslandığında çocuklarda tiroid nodül malignansi insidansının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Çocukluk çağı tiroid nodüllü olgularda tanı anında uzak metastaz yapma riski ve tedavi sonrası rekürrens riskinin erişkin yaş grubuna göre daha yüksek olması nedeniyle de bu olguların erken tanı ve tedavisi hayati önem arz etmektedir. Günümüzde radyolojik görüntüleme tekniklerinin kullanımının artması, immünohistokimyasal ve moleküler tanı yöntemlerinin gelişmesi tiroid nodüllü olguların erken tanı almasına ve uygun tedavi yönetiminin belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Bu yazıda çocukluk çağında tiroid nodül gelişimine yol açan nedenlerle ve malignansiyi telkin eden bulgular irdelenerek güncel tanı ve takip yaklaşımları literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, tiroid nodül, güncel yaklaşım

ABSTRACT

Many genetic and environmental factors play role in the etiology of thyroid nodules in the childhood. The incidence of palpable thyroid nodules in childhood is known as 2%. There are studies indicating that this incidence is increased to 5% since thyroid ultrasonography is used more commonly. Although most of the thyroid nodules are benign in the children, incidence of malignancy of thyroid nodules in childhood is quite higher than adults. The early diagnosis and treatment of thyroid nodules in childhood is of vital importance since risk of distant metastasis at the time of diagnosis and recurrence rate after treatment is much higher than adult age group. Nowadays, the higher utilization rates of radiological imaging, immunohistochemical and molecular diagnostic techniques help the early diagnosis of the cases and selection of proper therapeutic interventions. In this paper, predisposal factors and risk factors for malignancy of thyroid nodules in childhood is discussed, treatment and follow-up approach is reviewed with the literature.

Keywords: Childhood, thyroid nodules, current approach

Corresponding Author *: Dr. Sevinç Odabaşı Güneş. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, TURKEY

Phone: +90 4444071-5223

e-mail: sevincodabasi@yahoo.com

Received 01.08.2016, accepted 29.09.2016

Doi: 10.18663/tjcl.320046

Giriş

Çocukluk çağında palpe edilebilen tiroid nodül sıklığı yaklaşık olarak %2 civarındadır [1]. Saptanan tiroid nodüllerinin ise yaklaşık olarak %25'i malign özellik göstermektedir ve bu oran erişkin yaş grubu ile kıyaslandığında (%5) çok yüksektir [2-4]. Ayrıca erişkin yaş grubundan farklı olarak çocukluk çağında tanı anında lenf nodu ya da uzak metastaz yapma olasılığının yüksek olması ve yüksek nüks oranları nedenleriyle tiroid kanserleri daha agresif bir seyir izlemektedir [2]. Bu nedenle çocukluk çağında tiroid nodüllü olguların erken dönemde tespit edilerek malign özellik gösteren olguların tanımlanması ve detaylı incelenmesi hayati bu açıdan önem arz etmektedir.

Epidemiyoloji ve Predispozan Faktörler

Yapılan çalışmalarda erişkin çağı tiroid nodül prevalansı palpasyonla %2-6, ultrasonografi (USG) ile %19-35, postmortem çalışmalarda %8-65 arasında olduğu bildirilmiştir [5]. Çocukluk çağına ait bilgiler ise oldukça kısıtlıdır. 1975 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan büyük bir çalışmada palpasyon ile çocukluk çağında saptanan tiroid nodül sıklığının %1,79 olduğu bildirilmiştir [1]. Son yıllarda USG'nin daha sık kullanılması nedeniyle bu oranın %0,2-5,1 arasında değiştiği bildirilmektedir [2].

Çocukluk çağı endokrinolojik malignansileri oldukça nadir olmakla birlikte bu olguların büyük bir kısmını tiroid kanserli vakalar oluşturmaktadır [6]. Kız/erkek oranı 15 yaş öncesinde 3/1 iken 15 yaş sonrasında 6/1'e yükselmektedir [5,6]. "Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), National Institute of Health" nin 1973- 2006 yılları arasındaki verilerine göre tiroid kanserli olgu insidansı 5-9 yaş arasında 1/1000000, 10-14 yaş arasında 5/1000000, 15-19 yaş arasında 18/1000000' tır. SEER verilerine göre tiroid nodüllü olgularda tiroid kanseri görülme sıklığı 1/180 (%0,5) olarak bildirilmiştir [7]. Yine aynı çalışmada 1973'ten 2004 yılında kadar geçen sürede tiroid kanser insidansında yılda %1,1 lik artış saptanmıştır [8].

Tiroid nodülleri altta yatan otoimmün tiroid hastalık zemininde gelişebildiği gibi, çevresel faktörlere maruziyet de tiroid nodül ve kanser gelişiminde rol oynayabilmektedir (Tablo 1) [2,9].

Tablo 1. Tiroid nodüllü ve kanser gelişiminde rol oynayan faktörler
İyot eksikliği
Otoimmün tiroidit
Aile öyküsü
Radyasyona maruziyet (eksternal radyoterapi ya da radyoaktif serpilme maruziyet)
Tiroglossal kanal kisti (malignansi + konjenital guatr/ektopik tiroid dokusu)
Genetik sendromlar (Gardner Sendromu, Cowden Sendromu, Werner Sendromu, MEN2, Carney kompleksi)
Diğer ailesel geçişli tiroid kanserleri

Klinik Değerlendirme

Tiroid nodüllü olgularını değerlendirirken en önemli noktalardan biri olgunun öz ve soy geçmişinde, fizik muayenesinde, laboratuvar sonuçları ya da ultrasonografik değerlendirmesinde malignansiye düşündürülen bulguların tespit edilebilmesidir. Bu nedenle bu basamakların her birinin üzerinde ayrıntılı ve dikkatli bir şekilde geçilmesi gerekir [10]. Eşlik eden olası tiroid hastalıkları (otoimmün tiroiditler -OT-, tiroid disgenезisi, dishormonegenез), iyot eksikliği, eksternal radyasyon maruziyeti, ailede tiroid kanser öyküsü ve tiroid kanserinin sık görüldüğü genetik sendromlar sorgulanmalıdır [9]. Yine bazı semptomları (yutarken takılma hissi, sırt üstü yatarken öksürme ihtiyacı) irdelenmelidir. 120 pediatrik vakanın incelendiği retrospektif bir çalışmada tiroid kanserli olguların çoğunlukla palpe edilebilir lenf nodu ve bazı semptomları ile başvurduğu bildirilmiştir [11]. Hipotiroidi ya da hipertiroidin klinik bulguları (kilo değişimi, yorgunluk, duygusal labilitе vs) sorgulanmalı ancak bunların neoplazi açısından prediktif değeri olmadığı akılda tutulmalıdır [2].

Fizik muayenede nodül boyutları, sertliği, bölgede eritem ya da ısı artışı, hassasiyet, nodülün çevre dokulara fiksasyonu değerlendirilmeli ve eşlik eden olası lenfadenopatiler açısından ayrıntılı bir baş boyun muayenesi yapılmalıdır [10].

Laboratuvar

sT3, sT4, TSH düzeyleri genellikle hastaların hormonal durumunu değerlendirmek için istense de tiroid kanserli olguların büyük bir kısmının ötroid olduğu, hipertiroidi kliniğinin ön planda olduğu olgularda ise nodül boyutlarının daha büyük olduğu ve bazı semptomlarının gözlemlendiği bildirilmektedir [2,11]. Tiroid antikorlarının değerlendirilmesi ise sitolojik sonuçların yorumlanması ve etiyolojinin aydınlatılması açısından önem arz etmektedir [2]. Veriler sınırlı olmakla birlikte retrospektif bir çalışmada papiller tiroid kanseri (PTK) tanısı alan olguların %30'unda OT saptandığı bildirilmektedir [13]. Henüz kesinlik kazanmamakla birlikte bir çalışmada TSH düzeyleri normal referans aralığın üst sınırına yaklaşan tiroid nodüllü olgularda malignansi riskinin arttığı vurgulanmıştır [14]. Tanı aşamasında rutinde tiroglobulin düzey ölçümü önerilmemekle birlikte medüller tiroid kanseri (MTK) düşündürülen olgularda mutlaka serum kalsitonin düzeyine bakılması gerekir [2]. Serum kalsitonin düzeyi yaşa ve cinsiyete göre değiştiği gibi nöroendokrin hastalıklar, nefropati, sigara ya da alkol kullanımı, OT varlığında yanlış pozitif sonuç verebilmektedir. Bu nedenle yüksek kalsitonin seviyesi saptanan olgularda tekrarlayan ölçümler ya da pentagastrin uyarı testi ile testin spesifitesi artırılması önerilmektedir. Genel kanı ise 100 pg/ml üzerindeki kalsitonin seviyesinin MTK'ı telkin ettiği yönündedir [15].

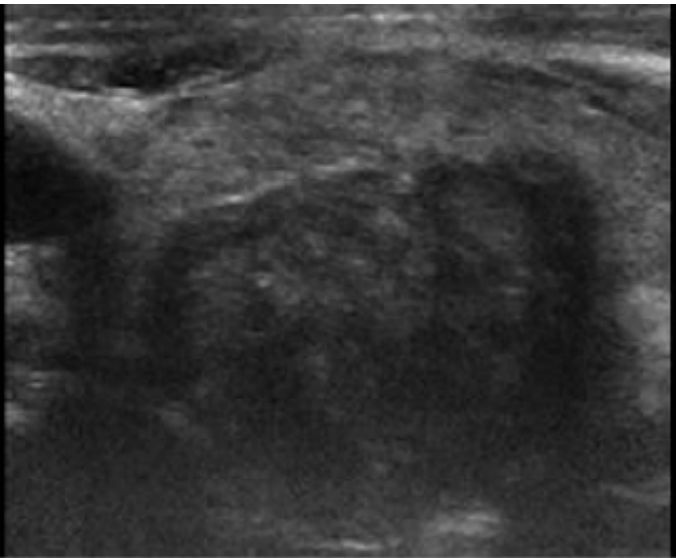
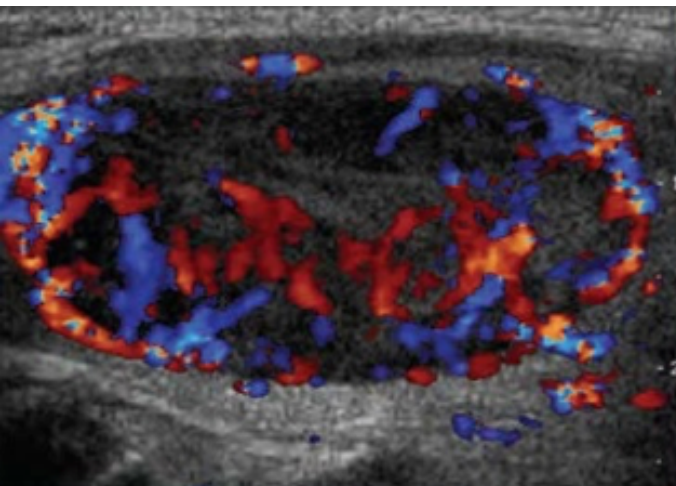
Radyoloji

Tiroid ultrasonografi (USG) tiroid nodülünü tarama ve değerlendirmede ilk basamağı oluşturmaktadır. Nodülün boyutunu, şeklini, yapısını vaskülaritesini değerlendirmesinin yanı sıra, klinisyene, boyunda eşlik edebilecek olası lenfadenopatileri değerlendirme şansı da sunmaktadır [12]. Ultrasonografide malignansi ile ilişkilendirilen bulgular Tablo 2 de verilmiştir [2,16].

Tablo 2. Ultrasonografide maligniteyi düşündürülen bulgular

Soliter solid lezyon
Hipoekojenite
Heterojen yapı (solid + kistik vb.)
Subkapsuler lokalizasyon
Düzensiz sınırlar
Çevre dokulara bası yapmadan invazif büyüme paterni gösterme
Mikrokalsifikasyonlar
Doppler değerlendirmede artmış intranodüler kan akımı
Eşlik eden şüpheli lenf nodlarının varlığı

Corrias ve ark. >1 cm çaplı tiroid nodüllü olguları değerlendirdiği bir çalışmada mikrokalsifikasyon varlığı, intranodüler kanlanma artışı ve eşlik eden palpable lenf nodu varlığı malignansi açısından yüksek prediktif değere sahip olarak bulunmuştur [11] (Şekil 1 ve 2).

**Şekil 1.** Sınırları silik ve mikrokalsifikasyonlar içeren tiroid nodülü**Şekil 2.** Doppler ultrasonografide artmış intranodüler kan akımı

Ancak USG bulgularının hiç biri tek başına tiroid kanseri saptamada yüksek prediktif değere sahip değildir. Klinik ve/veya radyolojik olarak malignansiye düşündürülen bulgular Tablo 3’de verilmiştir [2,9].

Tablo 3. Tiroid nodülü varlığında malignansiye düşündürülen bulgular

<10 yaş
Kız cinsiyet
Çevre dokulara sabitlenmiş sert nodül
Nodül boyutlarında hızlı artış
Vokal kord paralizi
Bölgesel lenf nodlarında genişleme
Uzak metastaz varlığı (kemik, akciğer)
Eşlik eden benign tiroid hastalığı varlığı (konjenital hipotirodi, otoimmün tiroiditler)
Radyasyon maruziyeti (baş-boyun bölgesine ya da tüm vücuda eksternal radyoterapi veya radyoaktif serpintiye maruziyet öyküsü)
Ailede tiroid kanseri ya da MEN öyküsü
USG de malignansi bulguları
Sintigrafide soğuk nodül varlığı
Laboratuvar bulguları (kalsitonin veya CEA yüksekliği, eşlik eden hiperparatiroidizm, feokromositoma veya ganglion-öroma varlığı)
Malign sitoloji

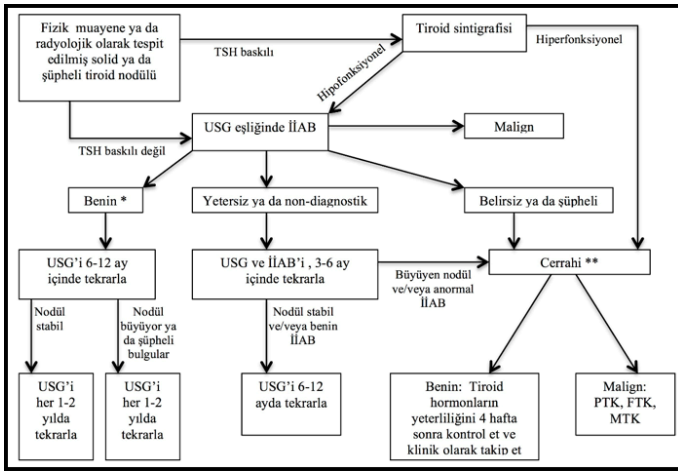
Çocukluk çağında önemli bir başka nokta da papiller tiroid kanserinin bu yaş grubunda diffüz infiltratif özellik göstermesidir [17]. Tiroid bezinde diffüz büyüme ile birlikte eşlik eden servikal lenf nodları varlığında USG ile mikrokalsifikasyonların tespiti halinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılması önerilmektedir [16].

Tiroid sintigrafisinin hiperfonksiyonel nodüllerin tespiti dışında tiroid nodüllü olguların değerlendirmesinde yeri bulunmamaktadır. Ayrıca sintigrafide artmış tutulum olması her zaman malignansiye dışlamamaktadır [11,18]. Hiperfonksiyonel nodüllerde lezyonun çıkarılması planlanıyorsa öncesinde İİAB önerilmemektedir [16].

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Günümüzde şüpheli olgularda ileri değerlendirme ve kesin tanı için USG eşliğinde AB yapılmaktadır. Çocukluk çağı tiroid nodüllerinin değerlendirme, tedavi ve takip şeması Şekil 3’te verilmiştir [16]. American Thyroid Association (ATA) erişkin yaş grubunda yüksek riskli olmadığı sürece <1 cm olan nodüllerde AB önermemektedir ancak çocuklarda tiroid volümünün yaşla değişmesi ve nodül boyutunun tek başına prediktif değeri olmaması nedeniyle klinik ve radyolojik bulgular sonucunda İİAB’ e karar verilmesinin gerektiği vurgulanmaktadır [16]. Özellikle ailede tiroid kanser öyküsü olan, baş-boyun bölgesine radyoterapi alan, nodül boyutlarında hızlı büyüme saptanan, eşlik eden servikal lenfadenopatileri olan ya da radyolojik olarak malignansiye telkin eden olgularda (mikrokalsifikasyon,

düzensiz sınırlar, hipoekojenite, artmış vaskülarite, eşlik eden lenf nodu varlığı) <1 cm olsa da İİAB önerilmektedir [4,9,16]. Saavedra J ve ark. tiroid nodülü nedeniyle İİAB yapılan 35 olguyu incelediği bir çalışmada tiroid USG'de malign özellik göstermesine karşın İİAB sonucu normal gelen 5 olgunun eksizeyonal cerrahi sonrası tiroid kanseri tanısı aldığı bildirilmektedir [19]. Yapılan çalışmalarda İİAB'nin sensitivitesi %80-100, spesifitesi %65-100 arasında bildirilmektedir [18]. İİAB'nin yalancı negatiflik oranı düşük olmakla birlikte büyük lezyonlarda örnekleme hatasının sık olması nedeniyle bu oran artmakta ve bu nedenle büyük lezyonlarda İİAB yerine cerrahi eksizeyon önerilmektedir [16,20].



Şekil 3. Tiroid nodüllerinin değerlendirme, tedavi ve takip algoritması. (USG: Ultrasonografi, İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi, PTK: Papiller tiroid kanseri, FTK: Foliküler tiroid kanseri, MTK: Medüller tiroid kanseri)

*Şüpheli USG ya da klinik bulgular varlığında, bası semptomlarının olması, nodül boyutlarının >4 cm olması halinde ve/veya hasta tercihinin bağlı olarak cerrahi düşünülebilir.

**Subklinik hipertiroidi, otonom nodül olan olgularda cerrahi ertelenebilir ancak PTK açısından şüpheli bulgular varsa İİAB düşünülmelidir (Kaynak 16'dan alınmıştır).

Patoloji

İİAB sonuçlarını değerlendirmede günümüzde yaygın olarak Bethesda evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu sisteme göre sonuçlar; 1) non-diagnostik ya da yetersiz, 2) benign, 3) önemi belirsiz atipi ya da foliküller lezyon (AUS/FLUS), 4) foliküler/Hürtle hücreli neoplazm ya da foliküler/Hürtle hücreli neoplazm için şüpheli, 5) şüpheli malignansi, 6) malignansi olarak raporlanmaktadır [21]. Yetersiz numune gelen olgularda en erken üç ay sonra İİAB'nin tekrarlanabileceği, daha erken yapılan girişimlerim atipik selüler özellikler (papiller endotelial hiperplazi, vasküler proliferasyon, kistik değişiklikler vb) oluşturabileceği belirtilmektedir [22]. Ancak pediatrik popülasyonda yapılan sınırlı sayıda çalışmada kesin olmayan sonuçların tüm sonuçların yaklaşık %35'ini oluşturduğu ve

AUS/FLUS tanısı alan olguların %28'i, foliküler/Hürtle hücreli neoplazm için şüpheli tanısı alan olguların ise %58'inde malignansi tespit edildiği bildirilmektedir [23-25]. 2015 yılında yayınlanan ATA rehberinde bu olgularda tekrarlayan İİAB'den ziyade lobektomi + istemektomi önerilmektedir [16].

İmmunohistokimya ve Moleküler Tanı

Yapılan İİAB sonucunda elde edilen materyalde farklı immünositokimyasal yöntemlerle diferansiye tiroid kanserlerini saptamak amaçlı farklı belirteçler çalışılmıştır (Tablo 4). Ancak bu tanımlanan belirteçlerin hiç biri tek başına tanısal açıdan yeterli değildir. Ayrıca bu belirteçlerin büyük bir kısmının erişkin çalışmaları sonucunda elde edilmiş olması ve pediatrik popülasyonda sınırlı sayıda çalışma bulunması tanısal açıdan kullanımlarını kısıtlamaktadır [9].

Tablo 4. Diferansiye tiroid kanserlerini tespit için kullanılan belirteçler

E-cadherin
b/g cadherin
Cytokeratin-19
B4 integrin
HMGI(Y)
Fra-1
Ets-1
Topoisomerase-II
Thyroperoxidase
HBME-1
Keratan sülfat
Galectin-3
CO44v6

Tiroid kanserli olgularda günümüze kadar tanımlanan bir çok genetik değişim bulunmaktadır. Bunlardan B-Raf protoonkogen mutasyonları ve RET/PTC mutasyonu papiller tiroid kanserde; RET mutasyonu medüller tiroid kanserde; RAS mutasyonu, PAX8/PPARX translokasyonu tiroid malignansilerde tanımlanmış olmakla birlikte bu belirteçlerin negatif olması malignansiye dışlamamaktadır [18]. Günümüzde moleküler tanı adına yapılan çalışmaların büyük bir kısmını erişkin vaka gruplarından elde edilmiştir. Ancak çocuklarda preoperative moleküler çalışmaların cerrahi müdahalenin planlanmasında iyi bir yol gösterici olabileceği öne sürülmüştür [26].

Cerrahi

İİAB sonucunda benign tiroid nodülü saptanan olgularda nodül boyutlarının büyümesi (erişkinlerde tanımı volümün \geq %50 artması ya da en az iki çapta \geq %20 artış olması), bası semptomlarının olması, kozmetik nedenler, hasta tercihinin bağlı olarak ya da nodül boyutlarının >4 cm olması halinde cerrahi eksizeyon önerilmektedir. Tiroid nodülü büyüyen ya da USG de şüpheli görünüm alan olgularda cerrahi öncesi İİAB yapılarak preoperative evreleme ve cerrahi planlama yapılmalıdır [16].

İİAB sonucu malign olan olgularda ise fikse veya geniş volüm yüküne sahip lezyonu olan olgularda bilgisayar tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile baş ve boyun bölgesinde bulunan şüpheli lenf nodlarının tespit edilmesi, akciğer grafi ile pulmoner metastazların değerlendirilerek İİAB ile cerrahi öncesi evreleme yapılması cerrahi başarı ve komplikasyonların azaltılması açısından önem arz etmektedir [13,16].

Yine semptomatik hipertiroidiye sebep olan sıcak nodül varlığında ya da İİAB sonucunun şüpheli olması halinde cerrahi önerilmektedir [18].

Takip

İİAB'nın yalancı negatif değerinin düşük olmasına karşın, büyük lezyonlarda bu oranın artabilmesi, sitolojik değerlendirmenin sensitivitesinin farklı çalışmalarda değişkenlik göstermesi nedeniyle bir tiroid nodülünün benign olarak tanımlanmasına karşın belli aralıklarla takibi önerilmektedir [18,20,27]. Özellikle malignansi açısından risk faktörü bulunan (Tablo 3) ya da hızlı büyüme gösteren nodüllerin tekrar İİAB ya da cerrahi eksizyon ile değerlendirilmesi gerekmektedir [27].

Benign tiroid nodüllü olgularda LT4 tedavisine ilişkin literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Corrias ve ark. çalışmasında benign tiroid nodülü olan olgulara LT4 tedavisi verilerek olguların %30'unda nodül boyutlarında >%50 gerileme saptandığı bildirilmiştir [28]. Ancak uzun süreli tedavide LT4 kullanımına bağlı gelişebilecek yan etkiler açısından yeterli veri bulunmamaktadır [29]. 2006 yılında Amerika'dan yayınlanan bir uzlaşma raporunda iyot eksikliği olan bölgelerde küçük tiroid nodüllerinin tedavisinde LT4 verilebileceği ancak nodül boyutlarının büyük olması ya da İİAB sonucunun yetersiz veya şüpheli olması durumunda tedavinin verilmemesi gerektiği vurgulanmıştır [30].

Sonuç

Çocukluk çağında tiroid nodülleri daha nadir görünmesine karşın malign potansiyelinin yüksek olması ve bu olguların tanı anından genellikle baş boyun bölgesi metastazı ile yakalanması nedeniyle tiroid nodüllü olguların iyi değerlendirilip malignite riski taşıyan olguların İİAB ile incelenmesi, sitoloji sonucu şüpheli olan olgularda ya da malignite saptanan vakalarda ise cerrahi tedavi uygulanması önerilmektedir. Sitoloji sonucu benign olsa bile tiroid nodüllü olgular belirli aralıklarla fizik muayene ve USG ile değerlendirilmeli, malignite düşündüren bulguların tespiti ya da nodül boyutlarında hızlı artış olması halinde tekrar İİAB ya da cerrahi eksizyon yapılmalıdır.

Çıkar çatışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çatışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Rallison MI, Dobyns BM, Keating FR Jr, Rall JE, Tyler FH. Thyroid nodularity in children. JAMA 1975; 233: 1069.
2. Niedziella M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. Endocr Relat Cancer 2006; 13: 427-53.
3. Dinauer CA, Breuer C, Rivkees SA. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. Curr Opin Oncol 2008; 20: 59-65.
4. 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.
5. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008; 22: 901-11.
6. Halac I, Zimmerman D. Thyroid nodules and cancers in children. Endocrinol Metab Clin North Am 2005; 34: 725-44.
7. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. J Surg Res 2009; 156-67.
8. Hung W. Solitary thyroid nodules in 93 children and adolescents. A 35 years experience. Horm Res 1999; 52: 15.
9. Corrias A, Mussa A. Thyroid nodules in pediatrics: which ones can be left alone, which ones must be investigated, when and how. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013; 5: 57-69.
10. Önder A, Aycan Z. Approach to thyroid nodules in children and adolescents. Turk J of Pediatr 2014; 56: 219-25.
11. Corrias A, Mussa A, Baronio F, et al. Study Group for Thyroid diseases of Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (SIEDP/ISPED). Diagnostic features of thyroid nodules in pediatrics. Arch Pediatr Adolesc Med 2010; 164: 714-9.
12. Goldfarb M, Gondek SS, Sanchez Y, Lew JI. Clinic-based ultrasound can predict malignancy in pediatric thyroid nodules. Thyroid 2012; 22: 827-31.
13. Corrias A, Cassio A, Weber G, et al. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. Arch Pediatr Adolesc Med 2008; 162: 526-31.
14. McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 2682-92.
15. Elisei R. Routine calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008; 22: 941-53.
16. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Pediatric Thyroid Cancer. Thyroid 2015; 25: 716-59.



17. Halac I, Zimmerman D. Thyroid tumors in children. In Liftshitz F. (eds) *Pediatric Endocrinology*, 5th edition, Informa Healthcare USA Inc. New York, 2007: 455-73.
18. Guille JT, Opoku-Boateng A, Thibeault SL, Chen S. Evaluation and Management of Pediatric Thyroid nodule. *The Oncologist* 2015; 20: 19-27.
19. Saavedra J, Deladoey J, Saint-Vil D, et al. Is ultrasonography useful in predicting thyroid cancer in children with thyroid nodules and apparently benign cytopathologic features? *Horm Res Paediatr* 2011; 75: 269-75.
20. Wharry LI, McCoy KL, Stang MT, et al. Thyroid nodules (≥ 4 cm): can ultrasound and cytology reliably exclude cancer? *World J Surg* 2014; 38: 614-21.
21. Chibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2009; 19: 1159-65.
22. Baloch ZW, LiVolsi VA. Post fine-needle aspiration histologic alterations of thyroid revisited. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 311-6.
23. Smith M, Pantanowitz L, Khalbuss WE, Benkovich VA, Monaco SE. Indeterminate pediatric thyroid fine needle aspirations: a study of 68 cases. *Acta Cytol* 2013; 57: 341-8.
24. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric fine-needle aspiration. *Cancer Cyto-Pathol* 2012; 120: 342-50.
25. Stevens C, Lee JK, Sadatsafavi M, Blair GK. Pediatric thyroid fine-needle aspiration cytology: a meta-analysis. *J Pediatr* 2009; 44: 2184-91.
26. Buryk MA, Monaco SE, Witchel SF, et al. Preoperative cytology with molecular analysis to help guide surgery for pediatric thyroid nodules. *Int J Pediatr Otolaryngol* 2013; 77: 1697-1700.
27. De Luca F, Tommaso A, Alessi L, et al. Thyroid nodules in childhood: indications for biopsy and surgery. *Italian Journal of Pediatrics* 2014; 19: 40-8.
28. Corrias A, Mussa A, Wasniewska M, et al. Levothyroxine treatment in pediatric benign nodules. *Horm Res Paediatr* 2011; 75: 246-51.
29. Yousef A, Clark J, Suhail AR. Thyroxine Suppression Therapy For Benign, Non-Functioning Solitary Thyroid Nodules: A Quality-Effects Meta-Analysis. *Clin Med Res.* 2010; 8: 150-8.
30. AACE/AME Task Force on Thyroid nodules, American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi. Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006; 12: 63-102.