

مقایسه‌ی بدخیمی ندول‌های تیروئید طبقه‌بندی شده در گروه Bethesda III با سیتولوژی

یوکابد قانع‌پور^۱، حسین قربانی^۲، همت قلی‌نیا^۳، ندا مفتاح^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ندول‌های تیروئید، از بیماری‌های شایع غدد آندوکراین بوده و حدود ۵ تا ۱۰ درصد از این ندول‌ها بدخیم هستند. از آنجائی که جراحی برای همه بیماران مناسب نیست، انتخاب صحیح این بیماران ضروری می‌باشد. هدف از این مطالعه، مقایسه‌ی بدخیمی ندول‌های تیروئید طبقه‌بندی شده در گروه Bethesda III با سیتولوژی می‌باشد.

روش‌ها: این مطالعه‌ی مقطعی بر روی، ۳۷۸ نمونه FNA ندول تیروئید از بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های آیت ... روحانی و شهید بهشتی بابل در طی ۵ سال انجام شد. نمونه‌هایی که گزارش اولیه آنها AUS / FLUS (گروه Bethesda III) بوده و تحت FNA مجدد قرار گرفتند جمع‌آوری شده و با مشخصات کامل سیتولوژی (مشخصات هسته، میزان آتیبی سلولی و ...) از نظر مطابقت بدخیمی مقایسه گردید.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران ۴۶/۲۰±۱۳/۲۲ سال بود. از بین ۳۷۸ نفر با ندول‌های تیروئید Bethesda III، ۳۶۵ نفر FNA مجدد انجام دادند که در ۲۵ نفر (۶/۸ درصد) بدخیمی گزارش شد که تحت جراحی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران با تشخیص بدخیمی بطور معنی‌داری کمتر از بیماران با تشخیص خوش‌خیم بود (۰/۰۰۲ < P). آتیبی متوسط و شدید سلول با بدخیم بودن ندول تیروئید ارتباط معنی‌داری داشت (۰/۰۰۱ < P). مشخصات هسته شامل Longitudinal، Pseudoinclusion، Nuclear groove، Pleomorphism و Enlargement نیز در بدخیمی‌ها بطور معنی‌داری بیشتر دیده شدند (۰/۰۰۱ < P).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان داد که میزان بدخیمی ندول‌های تیروئید در گروه Bethesda III مشابه میزان بدخیمی گزارش شده توسط Bethesda consensus publication می‌باشد. اما برخی مشخصات هسته مانند Pseudoinclusion، Longitudinal Nuclear groove، Pleomorphism، Enlargement و شدت آتیبی سلول در تمایز ندول‌های بدخیم از خوش‌خیم کمک‌کننده هستند.

واژگان کلیدی: ندول تیروئید؛ نتوپلاسم‌ها؛ نتوپلاسم‌های تیروئید؛ سیتولوژی؛ بتسدا III

ارجاع: قانع پور یوکابد، قربانی حسین، قلی نیا همت، مفتاح ندا. مقایسه‌ی بدخیمی ندول‌های تیروئید طبقه‌بندی شده در گروه Bethesda III با سیتولوژی.

مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۴۱): ۱۶۳۴ - ۱۶۴۰.

مقدمه

بسیاری از بیماری‌های تیروئیدی از نظر بالینی با یک یا چند ندول تیروئیدی تظاهر می‌یابند. در مطالعات اپیدمیولوژی تخمین زده است که ۴-۷ درصد از بالغین آمریکایی ندول قابل لمس دارند که در زنان بیشتر از مردان می‌باشد (۱، ۲). اگرچه بیماری‌های ندولار تیروئید شایع می‌باشند اما بدخیمی تیروئید نادر و کمتر از ۱ درصد همه نتوپلاسم‌های بدخیم می‌باشد (۳). با توجه به احتمال بدخیمی فقط ۱۰-۵ درصد از ندول‌های تیروئید، انجام درمان جراحی برای همه بیماران مناسب نیست

و نیاز به صحت تمایز قبل از جراحی بین ندول‌های خوش‌خیم و بدخیم احساس می‌گردد (۴، ۵). از این رو به منظور انتخاب مناسب بیماران برای جراحی، ضروری است که با استفاده از روش‌های مختلف، ندول‌های خوش‌خیم و بدخیم را از هم افتراق دهیم (۶، ۷).

تشخیص قطعی بعضی از ندول‌های تیروئید از نظر خوش‌خیمی و بدخیمی، به کمک آزمون‌های تشخیصی قبل از جراحی نظیر سونوگرافی و اسکن رادیوایزوتوپ مقدور نیست (۸). استفاده از بیوپسی با FNA بدلیل اینکه به‌طور مستقیم اطلاعات زیادی را در مورد

۱- دانشجوی تخصص داخلی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۲- استادیار، گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۳- کارشناس آمار، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۴- استادیار غدد درون‌ریز و متابولیسم (بالغین)، گروه داخلی، بیمارستان آیت الله روحانی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: ندا مفتاح؛ استادیار غدد درون‌ریز و متابولیسم (بالغین)، گروه داخلی، بیمارستان آیت الله روحانی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

Email: nedameftah@yahoo.com

تیروئید بود. در مواردی که امکان مصاحبه مستقیم با بیمار وجود نداشت، اطلاعات مربوط به سابقه‌ی خانوادگی از پرونده‌های پزشکی استخراج گردید. همچنین یافته‌های سیتولوژیک شامل ویژگی‌های هسته‌ای، میزان آنتی‌بسی سلولی و سایر مشخصات گزارش شده بر اساس دستورالعمل سیستم Bethesda ثبت شد.

پیگیری بیماران بر اساس نوع اقدام تشخیصی یا درمانی بعدی انجام شد. در بیمارانی که تحت FNA مجدد قرار گرفتند، نتایج نمونه‌برداری ثانویه با یافته‌های سیتولوژیک اولیه مقایسه شد و هرگونه تغییر در تشخیص یا درجه آنتی‌بسی سلولی ثبت گردید. در بیمارانی که جراحی تیروئیدکتومی انجام دادند، نمونه‌های پاتولوژی پس از عمل مورد بررسی قرار گرفت تا وجود یا عدم وجود بدخیمی، نوع و درجه آن مشخص شود و تطابق نتایج پاتولوژیک با یافته‌های سیتولوژیک اولیه ارزیابی گردد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY) و آزمون Chi-square، Fisher's exact test تجزیه و تحلیل شدند و $P < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه از ۳۷۸ مورد تشخیص داده شده به عنوان AUS / FLUS (گروه بتسدا III) در طی ۵ در نهایت ۳۶۵ نفر با در نظر گرفتن معیارهای خروج، تحت FNA مجدد قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه به طور کلی برابر $46/20 \pm 13/22$ با میانگین ۴۶ سال بود (جدول ۱).

جدول ۱. بررسی ویژگی‌های پایه بیماران با ندول‌های تیروئید در گروه

Bethesda III		
متغیرها	فراوانی	درصد
جنسیت		
مرد	۳۶	۹/۵
زن	۳۴۲	۹۰/۵
سابقه‌ی بدخیمی تیروئید در خانواده	۶	۱/۶
سایز ندول		
کمتر از ۵ میلی‌متر	۲۴	۶/۳
۵ تا ۱۰ میلی‌متر	۷۴	۱۹/۶
۱۰ میلی‌متر تا ۲ سانتی‌متر	۱۶۰	۴۲/۳
بیشتر از ۲ سانتی‌متر	۱۲	۳/۱۷
محل بیوپسی		
لوب راست تیروئید	۲۰۰	۵۲/۹
لوب چپ تیروئید	۱۶۱	۴۲/۶
لوب راست+لوب چپ	۷	۱/۹
ایسم تیروئید	۱۰	۲/۶

از بین ۳۷۸ بیمار با ندول تیروئید در گروه Bethesda III، ۳۴۲ نفر (۹۰/۵ درصد) زن بودند. ۶ نفر (۱/۶ درصد) نیز سابقه‌ی بدخیمی

ندول تیروئید نسبت به روش‌های دیگر فراهم می‌کند مؤثرترین روش تشخیص بدخیمی و روشی عالی برای حذف جراحی‌های غیرضروری در ندول‌های تیروئید می‌باشد (۹). سیستم بتسدا برای گزارش سیتوپاتولوژی تیروئید، سیستمی بر پایه طبقه‌بندی استاندارد برای نمونه‌های FNA تیروئید تعیین کرده است. تشخیص AUS / FLUS (گروه بتسدا III) معمولاً در شرایط خاصی تأیید می‌شود. ۹ سناریو برای توضیح دقیق‌تر دلایل دسته‌بندی FNA ندول‌های تیروئید به عنوان AUS / FLUS (گروه III بتسدا) توسط سایتو پاتولوژیست‌ها، معرفی شده است (۱۰). طبق توصیه انجمن تیروئید آمریکا در زمانی که نتیجه FNA، AUS/FLUS گزارش شود بررسی مارکرهای مولکولی ۷ ژنی (BRAF, NRAS, HRAS, KARS, RFT/) در تصمیم‌گیری سریع‌تر برای جراحی کمک‌کننده می‌باشد. چنانچه مثبت بودن پنل ریسک کنسر را ۸۸ درصد افزایش دهد، باعث می‌شود اقدام به جراحی برای بیمار قطعاً پیشنهاد شود (۱۰). با توجه به اینکه در کشور ما دسترسی و انجام این پنل ۷ ژنی امکان‌پذیر نیست در نتیجه نحوه‌ی برخورد با این بیماران هنوز جای سؤال دارد. برآورد اینکه در نهایت چه تعداد از این بیماران در FNA مجدد بدخیم بوده و اینکه چه مشخصات سیتولوژی در FNA اولیه احتمال بدخیمی را بالا می‌برد، مهم می‌باشد. لذا هدف از این مطالعه، مقایسه‌ی بدخیمی ندول‌های تیروئید طبقه‌بندی شده در گروه Bethesda III با سیتولوژی می‌باشد.

روش‌ها

این مطالعه‌ی مقطعی، پس از تصویب در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل با کد IR.MUBABOL.HIR.REC.1400.113 بر روی تمامی بیمارانی که در فاصله سال‌های ۱۳۹۵ تا ۱۴۰۰ تحت نمونه‌برداری با سوزن نازک (FNA (Fine Needle Aspiration) از ندول‌های تیروئید قرار گرفته بودند و در گزارش سیتولوژی اولیه آن‌ها، تشخیص Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance (AUS/FLUS) مطابق با گروه Bethesda ثبت شده بود، انجام گردید. در صورت در دسترس بودن اطلاعات کامل بالینی و سیتولوژیک و امکان پیگیری بیمار از طریق انجام FNA مجدد یا جراحی تیروئیدکتومی بیماران وارد مطالعه شدند و بیمارانی که اطلاعات ناقص داشتند یا فاقد پیگیری معتبر بودند، از مطالعه حذف شدند.

داده‌های مورد نیاز از پرونده‌های پزشکی و گزارش‌های پاتولوژی استخراج شد. اطلاعات جمع‌آوری شده شامل ویژگی‌های دموگرافیک بیماران (سن و جنس)، سابقه‌ی پزشکی از جمله سابقه‌ی رادیوتراپی ناحیه‌ی گردن و سایر درمان‌های مرتبط و سابقه‌ی خانوادگی بدخیمی

رتبه‌های بعدی قرار گرفتند. از نظر آتیبی سلولی، ۳۳۲ مورد (۸۷/۸ درصد) بدون آتیبی گزارش شدند. ۲۲۵ مورد (۶۱/۶ درصد) هسته با نمای هر تل سل و ۲۰۳ مورد (۵۵/۶ درصد) بزرگ شدن هسته دیده شد. تمامی ۲۵ بیماری که FNA مجدد آن‌ها تشخیص بدخیمی داشته است تحت جراحی قرار گرفتند (جدول ۳).

جدول ۳. بررسی FNA مجدد بیماران با تشخیص ندول‌های تیروئید در

گروه Bethesda III

متغیرها	فراوانی	درصد
خفیف	۱۸	۴/۹
متوسط	۵	۱/۴
شدید	۶	۱/۶
میزان آتیبی سلول		
بدون آتیبی	۳۳۲	۹۱/۰
آتیبی خفیف تا متوسط	۴	۱/۱
consistent with Hurthle cells	۲۲۵	۶۱/۶
Nuclear pseudoinclusion	۲۹	۷/۹
Nuclear Pleomorphism	۱۹۷	۵۲/۱
Nuclear Enlargement	۲۰۳	۵۵/۶
Prominent Nucleoli	۷۸	۲۱/۴
Bare	۴۲	۱۱/۵
Longitudinal Nuclear groove	۳۴	۹/۳
Giant	۵	۱/۴

از نظر آتیبی سلولی، ۱۱ مورد (۴۴/۰ درصد) آتیبی خفیف گزارش شدند. ۱۷ مورد (۶۸/۰ درصد) Pseudoinclusion هسته و ۱۷ مورد (۶۸/۰ درصد) Pleomorphism هسته دیده شد (جدول ۴). میزان بدخیمی ندول‌های تیروئید در گروه Bethesda III ارتباط

جدول ۴. بررسی پاتولوژی جراحی بیماران با تشخیص ندول‌های

تیروئید در گروه Bethesda III

متغیرها	فراوانی	درصد
خفیف	۱۱	۴۴/۰
متوسط	۸	۳۲/۰
شدید	۶	۲۴/۰
consistent with Hurthle cells	۶	۲۴/۰
Nuclear pseudoinclusion	۱۷	۶۸/۰
Nuclear Pleomorphism	۱۷	۶۸/۰
Nuclear Enlargement	۲	۸/۰
psammoma	۱	۴/۰
Longitudinal Nuclear groove	۱۶	۶۴/۰
Ground glass (Orphan Annie)	۳	۱۲/۰

تیروئید در خانواده را گزارش نمودند. ۱۶۰ مورد (۴۲/۳ درصد) از بیماران ندول بین ۱۰ میلی‌متر تا ۲ سانتی‌متر داشتند. لوب راست با ۲۰۰ مورد (۵۲/۹ درصد) شایع‌ترین محل بیوپسی بود. هیچ یک از بیماران سابقه‌ی رادیوتراپی به گردن را گزارش نکردند. از نظر مشخصات هسته و میزان آتیبی سلول در FNA اولیه بیماران با تشخیص ندول تیروئید در گروه Bethesda III در ۲۳ نفر آتیبی مشاهده نشد. در ۱۹۹ نفر (۵۲/۶ درصد) Consistent with Hurthle cells مشاهده شد (جدول ۲).

جدول ۲. بررسی FNA اولیه بیماران با تشخیص ندول‌های تیروئید

در گروه Bethesda III

متغیرها	فراوانی	درصد
نامشخص	۲۵۷	۶۸/۰
خفیف	۸۵	۲۲/۵
متوسط	۱۳	۳/۴
بدون آتیبی	۲۳	۶/۱
consistent with Hurthle cells	۱۹۹	۵۲/۶
Nuclear Pleomorphism	۱۸۳	۴۸/۴
Nuclear Enlargement	۱۹۴	۵۱/۳
Prominent Nucleoli	۶۲	۱۶/۴
Longitudinal Nuclear groove	۳۷	۹/۸
Bare	۳۹	۱۰/۳
Nuclear pseudoinclusion	۲۱	۵/۶
Giant	۳	۰/۸

۱۹ نفر در FNA مجدد تشخیص AUS/FLUS داشتند که از این بین ۱۱ مورد (۵۷/۹ درصد) خوش‌خیم و ۸ نفر (۴۲/۱ درصد) بدخیم تشخیص داده شدند از بین این بیماران ۹ نفر (۸۱/۸ درصد) تشخیص غیر تیروئیدیت خوش‌خیم، ۱ نفر (۹/۱ درصد) فولیکولار آدنوما و ۱ نفر (۹/۱ درصد) تیروئیدیت داشتند و تمامی بیماران با تشخیص بدخیمی تحت تیروئیدکتومی قرار گرفتند و کارسینوم پاپیلاری گزارش شدند. تمامی بیماران با تشخیص AUS/FLUS زن بودند.

از بین ۳۷۸ نفر با ندول‌های تیروئید در گروه Bethesda III، ۳۶۵ نفر FNA مجدد انجام دادند که میزان بدخیمی ۶/۸ درصد (۲۵ نفر) بود. لازم به ذکر است که موارد خوش‌خیم و بدخیم گزارش شده شامل موارد AUS/FLUS نیز می‌شود. کارسینوم پاپیلاری شایع‌ترین تشخیص بدخیمی با ۲۳ مورد (۹۲/۰ درصد) بود. ۱ مورد (۴/۰ درصد) کارسینوم مدولاری و ۱ مورد (۴ درصد) کارسینوم فولیکولار مشاهده شد.

موارد خوش‌خیم غیر تیروئیدیت نیز با ۲۵۷ مورد (۷۵/۶ درصد) شایع‌ترین تشخیص در پاتولوژی خوش‌خیم بود. تیروئیدیت با ۵۴ مورد (۹/۹ درصد) و فولیکولار آدنوما با ۲۹ مورد (۸/۵ درصد) در

جدول ۵. مقایسه‌ی میزان بدخیمی بر اساس سن، جنسیت، آتیبی سلول و مشخصات هسته

P *	بدخیم فراوانی (درصد)	خوش‌خیم فراوانی (درصد)	متغیرها
۰/۳۲۵	(۴/۰)۱	(۱۰/۰)۳۴	مرد
	(۹۶/۰)۲۴	(۹۰/۰)۳۰۶	زن
<۰/۰۰۱	(۵۲/۰)۱۳	(۱/۵)۵	خفیف
	(۲۰/۰)۵	-	متوسط
	(۲۴/۰)۶	-	شدید
	(۴/۰)۱	(۹۷/۴)۳۳۱	بدون آتیبی
۰/۰۰۲	-	(۱/۲)۴	آتیبی خفیف تا متوسط
	(۳/۶)۸	(۹۶/۴)۲۱۷	consistent with Hurthle cells
<۰/۰۰۱	(۷۹/۳)۲۳	(۲۰/۷)۶	Nuclear pseudoinclusion
<۰/۰۰۱	(۱۲/۲)۲۴	(۸۷/۸)۱۷۳	Nuclear Pleomorphism
<۰/۰۰۱	(۱/۵)۳	(۹۸/۵)۲۰۰	Nuclear Enlargement
۰/۳۱۶	(۳/۸)۳	(۹۶/۲)۷۵	Prominent Nucleoli
۰/۰۹۵	-	(۱۰۰)۴۲	Bare
<۰/۰۰۱	(۶۷/۶)۲۳	(۳۲/۴)۱۱	Longitudinal Nuclear groove
۰/۵۴۲	-	(۱۰۰)۵	Giant
۰/۰۰۲**	(۱۱/۱۶)۳۸/۳۲	(۱۳/۲۲)۴۶/۸۳	سن میانگین (انحراف معیار)

* با استفاده از آزمون Chi-square ** با استفاده از آزمون Independent T-test

(۱۵)، قابل درک است.

به طور کلی مرور مطالعات انجام گرفته در زمینه‌ی میزان بدخیمی ندول‌های تیروئید در گروه Bethesda III در مناطق مختلف، بسیار متغیر است. از این‌رو ابتدا تعیین میزان بدخیمی به صورت لوکال، مورد نیاز می‌باشد و به دنبال آن روند درمانی طرح‌ریزی می‌گردد.

بررسی میزان بدخیمی ندول‌های تیروئید در گروه Bethesda III محدود به تعداد انگشت‌شماری از پژوهش‌ها می‌باشد و مطالعه‌ی حاضر جزء اولین مطالعات انجام شده در داخل کشور به حساب می‌آید، از این‌رو امکان مقایسه‌ی نتایج با پژوهش‌های داخلی وجود ندارد.

در بررسی نقش پارامترهای سیتولوژیک در تشخیص احتمال بدخیمی ندول‌های تیروئید در گروه Bethesda III نتایج حاکی از آن بود که Longitudinal Nuclear groove، Pseudoinclusion، Pleomorphism، Enlargement و آتیبی سلولی شدید در موارد بدخیم مشاهده شدند.

Yoo و همکاران در مطالعه‌ی خود به این نتیجه دست یافتند که میزان بدخیمی ندول‌های دارای آتیبی سیتولوژیک از ندول‌های بدون آتیبی به طور قابل توجهی بالاتر است (۱۶). وجود آتیبی سلولی و شدت آتیبی می‌تواند در ارزیابی احتمال بدخیمی ندول‌های تیروئید در گروه Bethesda III در کنار سایر پارامترها کمک‌کننده باشد.

یافته‌های ما نشان داد، میانگین سنی افراد دارای بدخیمی به طور میانگین یک دهه کمتر از گروه دیگر می‌باشد، که لیوانی و همکاران نیز

معنی‌داری با جنسیت بیماران نداشت. میانگین سنی بیماران با تشخیص بدخیم به طور معنی‌داری کمتر از بیماران با تشخیص خوش‌خیم بود ($P = ۰/۰۰۲$). آتیبی متوسط و شدید سلول با بدخیم بودن ندول تیروئید ارتباط معنی‌داری دارد ($P < ۰/۰۰۱$). مشخصات هسته شامل Longitudinal Nuclear groove، Pseudoinclusion، Pleomorphism و Enlargement نیز در بدخیمی به طور معنی‌داری بیشتر دیده شدند ($P < ۰/۰۰۱$) (جدول ۵).

بحث

بر اساس یافته‌های این مطالعه، میزان بدخیمی ۶/۸ درصد به دست آمد که با میزان بدخیمی گزارش شده توسط Ali و Cibas که میزان بدخیمی را ۵ تا ۱۵ درصد گزارش نمودند، همخوانی داشت (۱۱). Eruyar و Yaprak Bayrak میزان بدخیمی ندول‌های تیروئید طبقه‌بندی شده به عنوان دسته‌های Bethesda III را ۱۰ تا ۳۰ درصد دانستند (۱۲). ولی مطالعات انجام گرفته توسط Cavalheiro و همکاران (۱۳) و Chirayath و همکاران (۱۴) در سال‌های اخیر، میزان بدخیمی ندول‌های تیروئید در گروه Bethesda III را بین ۱۵/۷ تا ۵۴/۶ درصد منتشر نمودند (۱۳، ۱۴). نتایج نشان دادند که پتانسیل بدخیمی ندول‌های تیروئید در گروه Bethesda III افزایش یافته است. البته این امر با توجه به افزایش میزان بروز کسرهای تیروئید در سه دهه اخیر که در مطالعه‌ی Ramirez-Vick و همکاران بیان شده

ایجاد دستورالعمل‌هایی برای مدیریت ندول‌های دسته‌ی نامشخص، مطالعات بیشتری در این منطقه مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

به طور کلی نتیجه‌ی این مطالعه بر میزان بدخیمی ندول‌های تیروئید در گروه Bethesda III مشابه میزان بدخیمی گزارش شده توسط Bethesda consensus publication است. همچنین برخی مشخصات هسته مانند Pseudoinclusion، Nuclear groove، Enlargement و شدت آتیبی سلول در تمایز ندول‌های بدخیم از خوش‌خیم کمک‌کننده هستند.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع تخصص رشته‌ی داخلی با شماره‌ی ۱۴۰۰۱۳۰۳۸ می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی بابل به تصویب رسیده و با حمایت مالی معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی بابل به انجام رسیده است. بدین وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل تشکر و قدردانی می‌گردد.

نتایج مشابهی را به دست آوردند (۱۷). Bessey و همکاران نیز شیوع دو برابری بدخیمی‌های ندول تیروئید در گروه سنی زیر ۴۵ سال نسبت به سنین بالاتر را گزارش دادند (۱۸). نتایج مطالعه‌ی ما با مطالعات مذکور همسو بوده و این گزارشات نشان می‌دهند که سن کمتر از ۵۰ سال در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به بدخیمی هستند.

شیوع بدخیمی در زنان به طور غیرمعنی‌داری بیشتر بود، چرا که حجم عمده‌ای از بیماران، زن بودند که با پژوهش Zahid و همکاران همخوانی داشت (۱۹). مطالعاتی نشان دادند که علت این پدیده می‌تواند عوامل هورمونی و تغییرات دوران بارداری باشد (۲۰).

طرح درمان برای بیماران ندول‌های تیروئید در گروه III Bethesda می‌تواند بر اساس مشخصات سیتولوژیک و شدت آتیبی سلولی در کنار شرح حال، معاینه‌ی فیزیکی، یافته‌های سونوگرافی (شکل ندول، اکوژنیسیته، منظم بودن لبه‌ها، کلسیفیکاسیون و اسکولاریته) و در صورت وجود MRI، تعیین شود. همچنین می‌توان از ریسک فاکتورهای شناخته شده بدخیمی تیروئید مانند سابقه‌ی خانوادگی کلسر تیروئید، سابقه‌ی رادیوتراپی به گردن، سرعت رشد بالای ندول و افزایش سطح TSH نیز کمک گرفت (۲۱). گرچه برای

References

- Rumack C, Wilson S, Charboneau J, Levine D. Diagnostic ultrasound. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2011.
- van Herle A, Rich P, Ljung B. The thyroid nodule. *Ann Intern Med.* 1992; 96(2): 221-3.
- Grebe SK, Hay ID. Follicular cell-derived thyroid carcinomas. *Cancer Treat Res* 1997; 89: 91-140.
- Shahbazian H, Sarmast M, Askarpoor S, Mostofi N, Mohammadpour M, Naderian N. The Diagnostic Accuracy of Fine Needle Aspiration (FNA) in Thyroid Nodules [in Persian]. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2007; 9(2): 141-8.
- Schlumberger M, Filetti S, Hay I, Larsen P, Kronenberg H, Melmed S, et al. Nontoxic goiter and thyroid neoplasia. In: *Williams textbook of endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co; 2003.
- Tyler DS, Shaha AR, Udelsman RA, Sherman SI, Thompson NW, Moley JF, et al. Thyroid cancer: 1999 update. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(5): 376-98.
- Wong CK, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. *World J Surg* 2000; 24(8): 934-41.
- Sirous M, Jianpour M, Rezaei A, Saadatpour Z. Comparison the Color-Doppler Ultra Sonography Thyroid Nodules Criteria and FNA Findings [in Persian]. *J Isfahan Med Sch* 2011; 28(120): 1492-8.
- Miller JM. Evaluation of thyroid nodules: accent on needle biopsy. *Med Clin North Am* 1985; 69:1063-77.
- Ferris RL, Baloch Z, Bernet V, Chen A, Fahey TJ 3rd, Ganly I, et al. American Thyroid association statement on surgical application of molecular profiling for Thyroid nodules: current impact on perioperative decision making. *Thyroid* 2015; 25(7): 760-8.
- Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017; 27(11): 1341-6.
- Yaprak Bayrak B, Erucar AT. Malignancy rates for Bethesda III and IV thyroid nodules: a retrospective study of the correlation between fine-needle aspiration cytology and histopathology. *BMC Endocr Disord* 2020; 20(1): 48.
- Cavalheiro BG, Nogueira Leite AK, de Matos LL, Miazaki AP, Ientile JM, Kulcsar MAV, et al. Malignancy rates in thyroid nodules classified as bethesda categories iii and iv: retrospective data from a tertiary center. *Int J Endocrinol Metab* 2018; 16(1): e12871.
- Chirayath SR, Pavithran PV, Abraham N, Nair V, Bhavani N, Kumar H, et al. Prospective study of Bethesda categories III and IV thyroid nodules: outcomes and predictive value of BRAFV600 E mutation. *Indian J Endocrinol Metab* 2019; 23(3): 278-81.
- Ramírez-Vick M, Nieves-Rodríguez M, Lúgaro-Gómez A, Pérez-Irizarry J. Increasing incidence of thyroid cancer in Puerto Rico, 1985-2004. *P R Health Sci J* 2011; 30(3): 109-15.
- Yoo WS, Ahn HY, Ahn HS, Chung YJ, Kim HS, Cho BY, et al. Malignancy rate of Bethesda category III thyroid nodules according to ultrasound risk stratification system and cytological subtype. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(2): e18780.
- Livani S, Naeimi E, Taghavi N. Agreement between thyroid nodules ultrasound and cytology of fine needle aspiration (FNA) based on TIRADS and Bethesda

- system [in Persian]. *J Gorgan Univ Med Sci* 2020; 22(3): 106-12.
18. Bessey LJ, Lai NBK, Coorough NE, Chen H, Sippel RS. The incidence of thyroid cancer by fine needle aspiration varies by age and gender. *J Surg Res* 2013; 184(2): 761-5.
19. Zahid A, Shafiq W, Nasir KS, Loya A, Abbas Raza S, Sohail S, et al. Malignancy rates in thyroid nodules classified as Bethesda categories III and IV; a subcontinent perspective. *J Clin Transl Endocrinol* 2021; 23: 100250.
20. Imran SA, Rajaraman M. Management of differentiated thyroid cancer in pregnancy. *J Thyroid Res* 2011; 2011: 549609.
21. Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy. *J Ultrasound Med* 2004; 23(11): 1455-64.

Evaluation of Malignancy Rate of Thyroid Nodules Classified as Bethesda Category III in Babol City During 2016-2021

Youkabed Ghanepour¹, Hosein Ghorbani², Hemmat Gholinia³, Neda Meftah⁴

Original Article

Abstract

Background: Thyroid nodules are among the most common endocrine disorders, with approximately 5–10% of them being malignant. Since surgery is not suitable for all patients, accurate selection of candidates is essential. The aim of this study was to compare the malignancy rate of thyroid nodules classified in the Bethesda III category with their cytological characteristics.

Methods: This cross-sectional study was conducted on 378 FNA samples of thyroid nodules from patients referred to Ayatollah Rouhani and Shahid Beheshti Hospitals in Babol over a five-year period. Samples that were initially reported as AUS/FLUS (Bethesda III group) and had undergone repeat FNA were collected. Complete cytological details (including nuclear features, degree of cellular atypia, etc.) were analyzed for their correlation with malignancy.

Findings: The mean age of patients was 46.20 ± 13.22 years. Among 378 patients with Bethesda III thyroid nodules, 365 underwent repeat FNA, and malignancy was reported in 25 cases (6.8%), all of whom underwent surgery. The mean age of patients diagnosed with malignancy was significantly lower than that of patients with benign diagnosis ($P < 0.002$). Moderate and severe cellular atypia showed a significant association with malignancy ($P < 0.001$). Nuclear features such as pseudoinclusion, longitudinal nuclear groove, pleomorphism, and enlargement were also significantly more observed in malignant cases ($P < 0.001$).

Conclusion: The results of this study indicate that the malignancy rate of thyroid nodules in the Bethesda III group is similar to that reported by the Bethesda consensus publication. Moreover, certain nuclear characteristics, including pseudoinclusion, longitudinal nuclear groove, pleomorphism, enlargement, and the degree of cellular atypia, are helpful in distinguishing malignant from benign thyroid nodules.

Keywords: Thyroid nodule; Neoplasms; Thyroid neoplasms

Citation: Ghanepour Y, Ghorbani H, Gholinia H, Meftah N. **Evaluation of Malignancy Rate of Thyroid Nodules Classified as Bethesda Category III in Babol City During 2016-2021.** J Isfahan Med Sch 2026; 43(841): 1634- 40.

1- Student Committee Research, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

2- Assistant Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Cancer Research Center Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

3- Social Determinants of Health Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

4- Assistant Professor of Endocrinology & Metabolism Department of Internal Medicine, School of Medicine Rouhani Hospital Babol University of Medical Sciences mehr: Corresponding: Neda Meftah, Department of Internal Medicine, School of Medicine Rouhani Hospital Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

Corresponding Author: Neda Meftah, Assistant Professor of Endocrinology & Metabolism Department of Internal Medicine, School of Medicine Rouhani Hospital Babol University of Medical Sciences mehr: Corresponding: Neda Meftah, Department of Internal Medicine, School of Medicine Rouhani Hospital Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran; Email: nedameftah@yahoo.com