

## TİROİD NODÜLLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIM

### Current Management of Thyroid Nodules

Müge Özsan<sup>1</sup>, İhsan Üstün<sup>1</sup>, Cumali Gökçe<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü, HATAY

#### ÖZET

Tiroid nodülleri tiroid bezinin sık görülen hastalığıdır. Prevalansı yaşla ve iyot eksikliği ile artar. Ayrıca son yıllarda başka nedenlerle yapılan görüntüleme tekniklerinde sıklıkla saptanır olması farkındalığı da artırmıştır. Tiroid nodüllerinin tanınip araştırılmasındaki gereklilik bunların malignite potansiyellerinin olmasıdır. Hastalar genellikle boyunda fark ettikleri şişlik nedeniyle başvururlar. Tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmeli beraberinde ultrasonografi ile nodülün özellikleri (boyutu, sayısı, ekojenitesi, kenar özellikleri, kanlanma düzeni) ortaya konulmalıdır. Nodülün klinik ve morfolojik özelliklerine göre tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) gerekliliği değerlendirilir. İhtiyaç halinde diğer görüntüleme tekniklerinden (Elastosonografi, Bilgisayarlı Tomografi, Magnetik Rezonans, Radyonüklid görüntüleme) faydalanılabilir. Klinik, radyolojik ve TİİAB sonucu, birlikte değerlendirilerek nodülün tedavisine ya da izlenmesine karar verilir.

**Anahtar kelimeler:** Tiroid nodülleri, guatr, görüntüleme.

#### ABSTRACT

Thyroid nodules are frequently seen lesions of thyroid gland. Prevalence of thyroid nodules increased in recent years and also increased diagnostic procedures for the neck region got higher awareness about the thyroid nodules. Thyroid nodules should be evaluated carefully because of the malignancy potential. Patients apply for induration at the neck in general. Thyroid functions should be evaluated and ultrasonography should be performed for revealing features of thyroid nodule (number of nodules, echogenecity, border properties, and blood flow pattern). According to morphological and clinic features of nodule fine needle aspiration biopsy (FNAB) can be performed. Other diagnostic procedures such as elastosonography, computerized tomography, magnetic resonance imaging, radionuclide scan might be profited. Surgery, follow up or other therapeutic procedures are decided with clinical, radiological and FNAB results.

**Key words:** Thyroid nodules, goiter, scanning.

**Gönderme tarihi / Received:** 14.01.2016 **Kabul tarihi / Accepted:** 06.04.2016

**İletişim:** Yrd.Doç.Dr. Müge ÖZSAN Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Antakya/ HATAY

Tel: +90 532 5913735 **E-posta:** [mugeozsan@gmail.com](mailto:mugeozsan@gmail.com)

## GİRİŞ

Nodüler guatr tiroid bezinin sık görülen bir hastalığıdır. Son yıllarda da sıklığı giderek artan bu hastalığa güncel yaklaşımı değerlendirmek amacıyla bu derlemeyi hazırladık. Görülme sıklığı, içinde bulunan toplum ve çalışılma metoduna göre değişmektedir. Popülasyondaki sıklık palpasyonla %3-7, ultrasonografi (USG) ile %20-70, otopside ise %50 oranındadır (1-3). Prevalansı yaşla ve iyot eksikliği ile artmaktadır. Tiroid nodülünün klinik olarak önemi ise %5-15 arasında bulunan tiroid kanseri olma olasılığıdır (Tablo 1). Tiroid nodülleri solid, kistik, tek veya çoklu olabilmektedir. Benign nodüler guatr, kronik lenfositik tiroidit, basit ya da hemorajik kistler, foliküler adenomlar, subakut tiroidit gibi benign durumlar ve primer ya da sekonder tiroid bezi malign tümörleri karşımıza nodül olarak çıkabilirler (4).

## Etyoloji

Tiroid nodüllerinin, hormon sentez bozukluğu veya iyot eksikliğine bağlı olarak Tiroid Stimulan Hormon (TSH) uyarısının artması ile fokal hiperplazi alanlarının meydana gelmesi sonucunda oluştuğu ileri sürülmektedir. İyot eksikliği de guatr için bir risk faktörü olmakla birlikte tek başına etken değildir. İyot eksikliği olmayan bölgelerde de nodüler guatr görülebilmektedir (5). Hem çevresel hem de genetik etkenlerin nodüler guatr oluşumunda sinerjistik rol oynadıkları düşünülmektedir (6). Aynı aile bireylerinde sık görülmesi, bazı bölgelerde iyot profilaksisinin yapılmasına rağmen guatr görülme sıklığında azalma olmaması, monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha sık görülmesi, sporadik olgularda endemik olanlara göre kadın/erkek oranında artış saptanması guatrın genetik geçişli olduğunu gösteren bulgular arasında yer alır (5).

Guatrı olan aileler incelendiğinde bazı proteinlerin; TSH reseptör genleri (TSHR), sodyum/iodine simporter (NIS), tiroglobulin (Tg), tiroid peroksidaz (TPO) genlerinde mutasyonlar saptanmıştır (6,7). Birçok ailede otozomal dominant bir geçiş gösterilmişse de hastalığın geçişinde birçok genin rol oynadığı düşünülmektedir.

TSH salgılayan adenomlarda uzun süreli TSH uyarısına bağlı ve Graves hastalığında da TSHR antikoruna bağlı olarak tiroid bezinin büyüdüğü bilinmektedir (7). TSH düzeyleri normal olsa bile bez içindeki iyot eksikliği durumlarında da tiroid bezi büyüyebilmektedir.

Bazı yiyecekler fazla tüketildiğinde guatra yol açabilmektedir. Bu yiyecekler arasında turp, lahana, brokoli, yer fıstığı, soya fasulyesi yer almaktadır. Lahana gibi tiyosiyanat içeren besinlerin iyot transportunu engelleyerek guatra yol açtığı gösterilmiştir. Sigara içenlerde de tiyosiyanat miktarının arttığı ve bunun da iyodun tiroid bezinde organifikasyonunu ve tiroid bezine iyot alımını engellediği gösterilmiştir (8,9).

## TANI

### Öykü

Tiroid kanseri açısından aile öyküsü önemli olup ailede tiroid malignite öyküsü (MEN 2, familial papiller tiroid kanseri) mutlaka sorgulanmalıdır (10, 11). Baş ve boyuna radyasyon öyküsü öğrenilmelidir. Nodüllerin çocukluk ve adolesan döneminde var olup olmadığı bilinmelidir (12).

### Semptom ve Bulgular

Son yıllarda yapılan görüntüleme tetkiklerinde artış olması nedeniyle semptomu olmadan başvuran hasta sayısı azımsanmayacak düzeydedir. Herhangi bir nedenle boyun görüntülemesi yapılan hastalarda insidental

olarak tespit edilmektedir (13). Hastalar genellikle boyunda fark ettikleri şişlik nedeniyle başvururlar. Ani başlayan ağrı kist içerisine kanamayı düşündürebilir. Trakea, özofagus ve boyun damarlarına bası yapan büyük guatrlar, disfaji, nefes darlığı ve boğulma semptom ve bulgularına neden olurlar (14). Büyük retrosternal guatrlarda her iki kolun yukarı kaldırılması sonucunda yüzde kızarma, boyun ve yüzdeki yüzeysel venlerde belirginleşme ve inspiratuar stridorun görülmesine Pemberton bulgusu adı verilir. Laringeal sinire bası sonucu ses kısıklığı genellikle malignitelere sekonder görülür fakat vokal kord paralizi nadiren benign nodüler guatrdada da karşımıza çıkabilir. Fizik muayenede sert, düzensiz sınırlı bir nodül ve lenfadenopati varlığı maligniteyi düşündürür (15) (Tablo 1).

**Tablo 1. Öykü ve fizik muayenede maligniteyi düşündüren bulgular**

Baş ve boyuna radyasyon alım öyküsü
Aile öyküsünde medüller tiroid kanseri, MEN 2 veya papiller tiroid kanseri bulunması
<20 yaş veya >70 yaş
Erkek cinsiyet
Zamanla büyüyen nodül
Sert ve fiske olmuş nodül
Nodül tarafında lenfadenopati
Vokal kord paralizi
Dispne, disfaji

### Laboratuvar Bulguları

TSH ilk bakılması gereken testtir ve normal sınırlarda ise serbest T3 ve T4 ölçümü ek bir

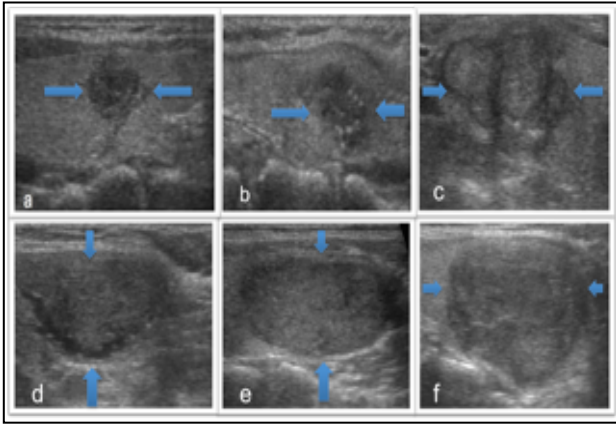
katkı sağlamaz. Ancak serbest T3 ve T4, anti TPO, Anti TSH reseptör antikor (TRAb) TSH'nın anormal olduğu durumlarda ayırıcı tanı için ölçülür (16). TSH düşükse serbest T3 ve T4 ölçümü tirotoksikoz veya santral hipotiroidinin ayırımı için gereklidir. Santral hipotiroidide TSH normal veya düşük, T3 ve T4 ise azalmıştır. TSH artmış ise serbest T4 ve anti TPO bakılması otoimmün tiroidit tanısı açısından yeterlidir. Nodüler guatrdada tiroglobulin ölçümü önerilmemektedir (17). Antitiroglobulin antikor ise klinik ve USG bulguları otoimmün tiroiditi düşündürüyor fakat anti TPO normale yapılmalıdır (18). Kalsitonin ölçümü ise hastanın aile öyküsünde medüller tiroid kanseri veya MEN 2 varsa yapılmalıdır. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) sonucu medüller tiroid kanseri ile uyumlu olduğunda da kalsitonin ölçülmelidir (19). Tiroid nodülü olan tüm bireylerde rutin kalsitonin ölçümü halen tartışma konusudur.

### GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

#### Ultrasonografi

Tiroid USG uygulaması kolay, pratik, ucuz ve tiroid bezinin görüntülemesinde en duyarlı yöntemdir. Tiroid USG ile tiroid bezinin transvers ve vertikal boyutları, nodülün boyutu, yapısı (kistik, solid veya karışık) ve ekojenitesi (hipoekoik veya hiperekoik), doppler ile bezin tümünün ve nodülün vaskülaritesi, tiroid parankiminin ekojenitesi, kalsifikasyonlar, lenf nodlarının durumu görüntülenir (Resim 1,2). Ayrıca USG eşliğinde tiroid nodüllerine biyopsi yapılabilir. USG tiroid bezinin ve nodüllerinin boyutunu takipte de yararlıdır (20). USG'deki bazı bulgular maligniteyi düşündürebilir fakat tanı için ince TİİAB gereklidir (21) (Tablo 2).

#### Resim 1. Çeşitli özellikte nodüller



**1a.** Düzensiz sınırlı hipoekoik, periferik halosu bulunmayan nodül (Papiller karsinom), **1b.** Mikrokalsifikasyonları olan, düzensiz sınırlı periferik halosu bulunmayan nodül (Papiller karsinom), **1c.** Düzensiz sınırlı iç içe geçmiş solid nodüller (Papiller karsinom), **1d.** Papiller karsinom, **1e.** Düzenli sınırlı izoekoik solid nodül (Foliküler adenom), **1f.** Sınırları yer yer düzensiz izoekoik nodül (Foliküler adenom).

## Resim 2. Kistik komponentleri bulunan izoekoik nodül (Patolojisi benign)



## Tablo 2. Ultrasonografide malignite düşündürülen bulgular

Hipoekoik olması
Mikrokalsifikasyon varlığı

Sınırlarının düzensiz olması
İntranodüler irregüler kanlanma varlığı
Periferik halo bulunmaması
Solid olması
Uzun çapının transvers çapından büyük olması

## Elastosonografi

Tiroid nodülünün sert olması malign olma ihtimalini artırmaktadır. Elastosonografi ile palpe edilen veya edilemeyen nodüllerin elastisitetleri konusunda derecelendirme yapılabilmektedir. Bu yöntem benign-malign ayırımında yardımcı bir tetkiktir. TİİAB yapılacak nodüller için kistik ve kalsifik nodüller, elastosonografi ile değerlendirmek için uygun değildir (22).

## Radyonüklid Görüntüleme

Tiroid sintigrafisi, tiroid bezinde fonksiyone veya nonfonksiyone alanlar görüntülenebilmesine olanak veren radyonüklid görüntüleme metodudur (23). Bu teknikte sıklıkla *Teknesyum-99 m* kullanılır. Yarı ömrü 6 saattir ve intravenöz olarak verilmesini takiben 30 dakika içerisinde görüntü alınabilir. Radyasyon oranı düşüktür. Tiroid bezinde tutulur fakat organifiye olmaz. Uptake düşük iken görüntü kalitesinin azalması, özofagus ve vasküler yapılarıdaki tutulum nedeniyle yanlış değerlendirmeye neden olması dezavantajları arasında yer alır. *İyot 131* ise yarı ömrünün uzun olması (8 gün) ve gama ışınının fazla olması nedeniyle artık tercih edilmemektedir. *İyot 123*'ün kısa yarı ömürlü olması (0.55 gün) uptake düşükken iyi görüntü vermesi, retrosternal tiroid dokusunu iyi göstermesi avantajları arasında yer alırken, pahalı olması,

24 saat sonra görüntü alınmasının gerekliliği dezavantajları arasında yer alır.

Nodüler guatrda en önemli endikasyonu nodüllerin aktivitelerinin kalan dokuya göre artmış veya azalmış olduğunu (sıcak veya soğuk) göstermektir. Tiroid sintigrafisi nodülü tanımlayamaz sadece aktivitesini gösterir. Dolayısıyla nodül varlığının palpasyon veya USG ile tespit ettikten sonra sintigrafi ile korelasyonu gerekir. Malign nodüllerin tama yakını soğuk olmasına rağmen benign nodüllerin de %80'i soğuk olabilir. Sıcak nodüllerin ise %1'inden azında malignite görülür (24). Sintigrafi intratorasik tiroid dokusunun gösterilmesinde, boyundaki ektopik tiroid dokusunun gösterilmesinde ve tiroid kanserinin fonksiyon gösteren metastazlarının da tespitinde kullanılır (25). Tiroid sintigrafisi sadece TSH düşük veya baskılı ise, fonksiyone otonom nodülleri göstermek amacı ile çekilmelidir (26). TSH normal sınırlardayken sintigrafi yararlı bir tetkik değildir. Diğer yandan TİİAB sonucu foliküler lezyon olarak raporlanan hastalarda nodülün sıcak ya da soğuk olması tedavi açısından önemlidir. Çoğunlukla soğuk olarak bulunan bu nodüllerde tedavi cerrahidir (27).

### Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografinin (BT) tiroid nodüllerinin gösterilmesinde sensitivite ve spesifitesi düşüktür. BT, retrosternal uzanım gösteren guatr varlığında, trakeaya basının varlığında, lenfadenopatinin, metastazların lokal ve mediastinal yayılımın gösterilmesinde yararlıdır (28). BT çekiminde kullanılan kontrast ajanlar iyot içerdiğinden radyoaktif tedavisi ile kontrastlı çekim arasında en az 4 hafta ara olmalıdır.

### Manyetik Rezonans

Manyetik rezonans, nodüllerin benign veya malign olup olmadığını ve fonksiyon gösterip göstermediği hakkında bilgi vermez. Tiroid bezi içerisindeki nodüllerin gösterilmesinde USG daha değerlidir. Tiroidin malign tümörlerinde lenf bezi tutulumunda, retrosternal ve mediastinal yayılımı göstermede yararlıdır (29).

### Pozitron Emisyon Tomografisi

Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT), pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografinin birleşiminden oluşan ve pozitron yayıcı radyofarmasötikler kullanarak görüntüleme yapan bir tekniktir. PET/BT'nin en önemli endikasyonu papiller ve foliküler tiroid kanserlerinde yüksek tiroglobulin (>10ng/mL) düzeyine rağmen tüm vücut radyoaktif iyot ile tutulum göstermeyen olgulardır (30). Günümüzde, yüksek riskli az diferansiasyon gösteren tiroid kanserlerinde ve Hürthle hücreli karsinomlarda özellikle radyoaktif iyot ve konvansiyonel görüntüleme tetkikleriyle görüntülenemiyorsa, evrelendirme ve takipte PET/BT kullanılabilir. Mediastinal lenf nodu ve uzak metastazları göstermede de yararlıdır. PET/BT tiroid nodüllerinin benign veya malign ayırımı yapılmasında kullanılmaz. İnflamasyona bağlı ortaya çıkan lenfadenopatilerde ve artmış kas aktivitesi sonrasında yalancı pozitiflik verebilir (31).

Tiroid nodülleri açısından PET/BT'nin önemli olduğu bir diğer nokta ise başka nedenlerle PET/BT yapılanlarda tesadüfi görüntülenmiş nodüllerin çoğunun malign olma olasılığıdır. PET/BT'de insidental tiroid nodülü saptanan hastaların %27-42'sinde tiroid kanseri görülmüştür (32). Bu nedenle PET/BT'de

insidental olarak saptanan nodüllere TİİAB yapılması gerekmektedir.

### Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

TİİAB nodüler guatrda kanser tanısını koymada %90 oranında sensitive ve spesifiteye sahip en iyi tekniktir (33). Bu teknik basit ve güvenlidir. Lokal anestezili veya anestezisiz yapılabilir. Son yıllarda sıklıkla USG eşliğinde yapılmaktadır. Tiroid USG'sinde hipoekoik görünümde ve solid olan 1 cm üzerindeki her nodüle, boyutu ne olursa olsun düzensiz kenarlı, boyunda lenfadenopati ile birlikte olan nodüllere TİİAB yapılmalıdır. Bunun dışında çocukluk çağında boyuna radyasyon almış kişilerdeki nodüllere, aile öyküsü olanlara, tiroid karsinomu nedeniyle tiroidektomi yapılmış olan ve başka bir sebebi olmaksızın kalsitonin seviyesi yüksek olan kişilere nodül boyutu ne olursa olsun TİİAB yapılmalıdır. Bunun dışında 1 cm den küçük olup ultrasonografik olarak en az 2 malignite kriteri olan nodüllere de TİİAB yapılmalıdır (27). Özellikle genç hastalarda 4 cm'den büyük nodüllerde ince iğne aspirasyon biyopsisinin güvenilirliği azaldığından ameliyat daha ön planda düşünülmelidir (34). Kistik nodüllerde, kistik sıvıdan ziyade kistin kenarından alınan örnek daha değerlidir (35). Her nodül için en az 3 biyopsi önerilmektedir. Biyopsinin yeterli olarak kabul edilebilmesi için en az 5 veya 6'lı gruplar halinde 10-15 hücre bulunmalıdır (36). Sonuç National Cancer Institute 2008 kriterlerine göre aşağıdaki şekillerde rapor edilebilir (37):

**1.Nondiagnostik:** Tanısal olmayan biyopsi

**2.Benign:** Makrofoliküler ya da adenomatoid/ hiperplastik nodüller, kolloid adenomlar, nodüler guatr ve Hashimoto tiroiditi bu gruptadır.

**3.Foliküler lezyon ya da önemi belirsiz atipi (FLUS ya da AUS):** Atipik hücre içeren lezyonları ya da miks makro/ mikrofoliküler nodülleri içerir.

**4.Folikülerneoplazm:** Mikrofoliküler nodülleri ve Hürthle hücreli lezyonları içerir.

**5.Malignite şüphesi**

**6.Malign**

TİİAB'de en önemli sorunlardan birisi yetersiz materyaldir. Bu durumda TİİAB tekrarlanabilir ve bazen tekrarlar da yetersiz gelebilir. Tekrarlar da yetersiz geldiğinde nodül ya yakın takibe alınır veya ameliyat önerilir, çünkü yetersiz TİİAB sonrası ameliyat edilen vakaların %10-20 arasında tiroid kanseri saptanmıştır (38). Ameliyat öncesi yapılan TİİAB'ler kanser tanısını koymada güvenilir olduğu için ve foliküler neoplazi ön tanılı hastalarda patoloğun karar verebilmesi için tüm dokuyu görmesi gerektiğinden dolayı artık ameliyat sırasında yapılan frozen biyopsiler birçok merkez tarafından yapılmamaktadır. Bazı deneyimli merkezler şüpheli diye rapor edilen vakalarda ameliyat sırasında frozen yaparak benign vakalarda gereksiz total tiroidektomilerin önüne geçilebileceğini ve aynı zamanda malign vakalarda hastayı ikinci kez ameliyattan (tamamlayıcı tiroidektomiden) kurtarabileceğini belirtmektedirler (39).

### TEDAVİ

Klinik ya da ultrasonografik olarak benign bulguları olan ve sitolojisi benign olarak değerlendirilen nodüller klinik olarak takip edilmelidir (2,4). Klinik ve USG değerlendirme 6-18 ayda bir yapılmalıdır. Bu süreyi belirleyen şey nodülün klinik ve USG özellikleridir. Klinik izlem sırasında nodülde büyüme, kistik içeriğin

kaybolması ya da şüpheli ultrasonografik değişim olursa TİİAB tekrarı gereklidir (4). Nodül boyutunda küçük değişiklikler, biyopsi tekrarı gerektirmez ancak nodül volümünde %50 artış olması, 2 ya da 3 boyutta en az 2 mm (%20) artış varsa bu durum nodülün büyümesi olarak kabul edilir ve TİİAB gerektirir (40).

Nodüler guatrı olan hastalara levotiroksin ile supresyon tedavisinin yeni tespit edilmiş küçük nodüllerde, genç hastalarda, iyot eksikliği bölgelerinde uygulanması önerilmektedir (41). Nodüler guatr diffüz guatra göre supresyon tedavisine daha az yanıt vermektedir. Nodüler guatrda supresyon tedavisi kesildikten sonra nodüller eski boyutlarına döndüğünden dolayı sürekli bir tedavi gerekmektedir. Uzun süreli supresyon tedavisinin de özellikle menopozdaki kadınlarda kemik kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Kalp üzerine olumsuz etkileri olabileceği öne sürülmektedir (42).

Cerrahi tedavi, toksik olmayan benign nodüler guatlarda bası semptomları varsa önerilir (2). Totale yakın veya total tiroidektomi önerilmektedir, çünkü nüks oranı 10 yılda %10 ile 20 arasında değişmektedir. Ameliyat sonrası supresyon tedavisi nüks oranını azaltmamaktadır. Özellikle büyük guatlarda ve nüks ameliyatlarında komplikasyonlar artmaktadır (43).

Tiroid nodüllerinin USG eşliğinde noninvaziv teknik olarak perkütan etanol enjeksiyonundan faydalanılabilir. Perkütan etanol enjeksiyonu tekrarlayan semptomatik kistik nodüllerde uygulanabilir. Saf kistik ve kist içeriği fazla olan tiroid nodüllerinin boşaltımından sonra nüks görülme oranı oldukça yüksektir (44). Büyük tekrarlayan kistlerde birkaç kez yapılan etanol enjeksiyonlarının ardından küçülme kalıcı olabilmektedir (45).

USG eşliğinde lazer ile termal ablasyon, tiroid nodüllerinin tedavisinde kullanılan bir diğer noninvaziv tekniktir. Büyük solid nodülleri küçültmek amacıyla kullanılmıştır (46). Aynı zamanda seçilmiş semptomatik nodüler guatlarda ameliyat uygun olmadığı durumlarda bazı merkezlerde yapılmaktadır (47).

Düşük iyot alımı olan bazı bölgelerde RAI tedavisi toksik olmayan nodüler guatr tedavisinde kullanılmaktadır (48). Bazı çalışmalarda tiroid bezinin iyot alımını arttırmak için rekombinant TSH (rTSH) kullanılmıştır (49). RAI tedavisi ile birlikte rTSH kullanımı guatr volümünü azaltmaktadır (50).

## REFERANSLAR

1. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977;7:481-93.
2. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004;351:1764-71.
3. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab*. 1955;15:1270-80.
4. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: Clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36:707-35
5. Krohn K, Führer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev*. 2005;26:504-24.
6. Van Sande J, Parma J, Tonacchera M, Swillens S, Dumont J, Vassart G. Somatic and germline mutations of the TSH receptor gene in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2577-85.
7. Salvi M, Fukazawa H, Bernard N, Hiromatsu Y, How J, Wall JR. Role of auto antibodies in the pathogenesis and association of endocrine autoimmune disorders. *Endocr Rev*. 1988 Nov;9:450-66.
8. Brauer VF, Below H, Kramer A, Führer D, Paschke R. The role of thiocyanate in the etiology of goiter in an industrial metropolitan area. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:229-35.
9. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bülow I, Ovesen L, Jørgensen T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid*. 2002;12:879-88.

10. Punales MK, da Rocha AP, Meotti C, Gross JL, Maia AL. Clinical and oncological features of children and young adults with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Thyroid*. 2008;18:1261-8.
11. Rosenbaum MA, McHenry CR. Contemporary management of papillary carcinoma of the thyroid gland. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9:317-29.
12. Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E, Weber G, Crinò A, Andreo M, et al. Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: Comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4644-8.
13. Gough J, Scott-Coombes D, Fausto Palazzo F. Thyroid incidentaloma: An evidence-based assessment of management strategy. *World J Surg*. 2008;32:1264-8.
14. Christensen SB, Bondeson L, Ericsson UB, Lindholm K. Prediction of malignancy in the solitary thyroid nodule by physical examination, thyroid scan, fine-needle biopsy and serum thyroglobulin: A prospective study of 100 surgically treated patients. *Acta Chir Scand*. 1984;150:433-9.
15. Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule: Comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med*. 1995;155:2418-23.
16. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13:3-126.
17. Date J, Feldt-Rasmussen U, Blichert-Toft M, Hegedus L, Graversen HP. Long term observation of serum thyroglobulin after resection of nontoxic goiter and relation to ultrasonographically demonstrated relapse. *World J Surg*. 1996;20:351-6.
18. Ross DS. Laboratory assessment of thyroid dysfunction. In: Rose BD, ed. *Up To Date*. Wellesley, MA: Up To Date, 2005.
19. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: Experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:163-8.
20. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol*. 2001;11:2411-24.
21. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: Predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1941-6.
22. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: New developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2917-22.
23. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:425-38.
24. La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, Sicurella C, Ippolito O, Russo G, et al. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. *Cancer*. 1991;67:2137-41.
25. Tollin SR, Fallon EF, Mikhail M, Goldstein H, Yung E. The utility of thyroid nuclear imaging and other studies in the detection and treatment of underlying thyroid abnormalities in patients with endogenous subclinical thyrotoxicosis. *Clin Nucl Med*. 2000;25:341-7.
26. Meier DA, Kaplan MM. Radioiodine uptake and thyroid scintiscanning. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30:291-313.
27. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al; AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. 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. *Endocr Pract*. 2010;16Suppl 1:1-43.
28. Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, Halpern EF, Aquino SL. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: Correlation among CT, sonography, and pathology. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187:1349-56.
29. Razek AA, Sadek AG, Kombar OR, Elmahdy TE, Nada N. Role of apparent diffusion coefficient values in differentiation between malignant and benign solitary thyroid nodules. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:563-8.
30. Finkelstein SE, Grigsby PW, Siegel BA. Combined [18F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for detection of recurrent, 131I-negative thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:286-92.
31. Shammas A, Degirmenci B, Mountz JM, McCook BM, Branstetter B, Bencherif B, et al. 18F-FDG PET/CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2007;48:221-6.
32. Kang KW, Kim SK, Kang HS, Lee ES, Sim JS, Lee IG, et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxy glucose



- positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4100-4.
33. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH et al; Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro-and Head and Neck Radiology. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation: Multicenter retrospective study. *Radiology.* 2008;247:762-70.
  34. Raj MD, Grodski S, Woodruff S, Yeung M, Paul E, Serpell JW. Diagnostic lobectomy is not routinely required to exclude malignancy in thyroid nodules greater than four centimetres. *ANZ J Surg.* 2012;82:73-7.
  35. Papini E, Bizzarri G, Pacella CM. Percutaneous laser ablation of benign and malignant thyroid nodules. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15:434-9.
  36. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas: Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.* 1994;154:1838-40.
  37. Baloch ZW, Li Volsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008;36:425.
  38. De May RM. Thyroid. In: *The Art and Science of Cytopathology. Vol II: Aspiration Cytology.* Chicago, IL: ASCP Press, 1996:703-78.
  39. Osamura RY, Hunt JL. Current practices in performing frozen sections for thyroid and parathyroid pathology. *Virchows Arch.* 2008;453:433-40.
  40. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009;19:1167.
  41. La Rosa GL, Ippolito AM, Lupo L, Cercabene G, Santonocito MG, Vigneri R, et al. Cold thyroid nodule reduction with L-thyroxine can be predicted by initial nodule volume and cytological characteristics. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4385-7.
  42. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Rinaldi R, Bacci V, et al. Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:780-3.
  43. Moalem J, Suh I, Duh QY. Treatment and prevention of recurrence of multinodular goiter: an evidence-based review of the literature. *World J Surg.* 2008;32:1301-1312.
  44. Verde G, Papini E, Pacella CM, Gallotti C, Delpiano S, Strada S, et al. Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41:719-24.
  45. Guglielmi R, Pacella CM, Bianchini A, Bizzarri G, Rinaldi R, Graziano FM, et al. Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions: role and efficacy. *Thyroid.* 2004;14:125-31.
  46. Spiezia S, Garberoglio R, Milone F, Ramundo V, Caiazzo C, Assanti AP, et al. Thyroid nodules and related symptoms are stably controlled two years after radio frequency thermal ablation. *Thyroid.* 2009;19:219-225.
  47. Dossing H, Bennedbaek FN, Hegedus L. Effect of ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation on benign solitary solid cold thyroid nodules: One versus three treatments. *Thyroid.* 2006;16:763-8.
  48. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: Current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003;24:102-32.
  49. Fast S, Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedus L. Time to reconsider nonsurgical therapy of benign non-toxic multinodular goitre: focus on recombinant human TSH augmented radio iodine therapy. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:517-528.
  50. Bonnema SJ, Bertelsen H, Mortensen J, Andersen PB, Knudsen DU, Bastholt L, et al. The feasibility of high dose iodine 131 treatment as an alternative to surgery in patients with a very large goiter: Effect on thyroid function and size and pulmonary function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3636-41.