

Tiroid Nodülleri ve Klinik Önemi

Mine Adaş*, Gökhan Adaş**, Filiz Özülker***, Orhan Yalçın**

*S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bölümü, **Genel Cerrahi Kliniği, ***Nükleer Tıp Kliniği

ÖZET

Tiroid nodülleri sıklıkla rastlanan klinik bir sorundur. Tanısal değerlendirmedeki önemli nokta maligniteyi dışlamaktır. Genelde tiroid nodülleri fizik muayene sırasında veya diğer görüntüleme yöntemleri sırasında rastlantısal olarak bulunur. Malign nodüller veya çevre dokulara bası yapan semptomatik nodüller cerrahi tedaviyi gerektirir. Aslında pek çok nodülün asemptomatik veya benign olması cerrahi öncesi tanısal değerlendirmeyi öncelikli kılar. Ultrason tanısal değerlendirmede en iyi yöntem iken, doku örneklemedeki en iyi yöntem ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisidir. Bir santimetre ve üstü nodüllerle, sonografik olarak şüpheli nodüllere biyopsi yapılarak malignite riski aranmalıdır. Moleküler belirteçler sitolojik tanıya yardımcı yöntemler olup, malignite tespiti halinde operasyon sırasında "frozen"a veya tamamlayıcı tiroidektomiye gerek duyulmadan tek seansta total tiroidektomi yapılmasına olanak verirler. Bu makalede kılavuzlar ışığında tiroid nodüllerine yaklaşım değerlendirilecektir.

SUMMARY

Thyroid nodules and clinical importance

Thyroid nodules are common. Clinicians evaluate thyroid nodules because they represent malignancy. Nodules are typically found on physical exam or incidentally when other imaging studies are performed. Malignant or symptomatic nodules that compress nearby structures warrant surgical excision. Yet, the majority of thyroid nodules are asymptomatic and benign, so the thyroid surgeon must rely on diagnostic studies to determine when surgery is indicated. Ultrasound is the preferred imaging modality for thyroid nodules, and the ultrasound guided fine needle aspiration biopsy (FNAB) is preferred method for tissue sampling. Nodules one centimeter or larger, or nodules with suspicious sonographic appearance warrant cytologic analysis to better quantify the risk of malignancy. Molecular biomarkers are powerful adjunct to cytology, as detecting malignancy preoperatively allows total thyroidectomy in a single operation without the need for frozen section or a second operation for completion thyroidectomy if malignancy is found during the initial thyroid lobectomy. In this review the thyroid nodules will be discussed in the light of guidelines.

Anahtar kelimeler: Tiroid nodülleri, tanı, tedavi

Key words: Thyroid nodules, treatment, diagnosis

Tiroid nodülleri tüm dünyada artan sıklıkla karşılaştığımız klinik bir sorundur. İyot eksikliği olmayan bölgelerde palpasyonla saptanan tiroid nodülü prevalansı kadınlarda % 5, erkeklerde % 1 olarak belirtilmektedir (1,2). Tanı yöntemi yüksek çözünürlüklü USG ve deneyimli eller olunca, bu oran % 19-67'lere kadar çıkabilmektedir (3). Günümüzde tiroid nodüllerine yaklaşım konusunda yayınlanmış iki önemli kılavuz mevcuttur. Birincisi American Thyroid Association'nin (ATA) 2006'da yayınlayıp, 2009'da yeniden gözden geçirdiği önerileri içerir (4). Bir diğeri ise American As-

sociation of Clinical Endocrinologists (AACE), Associazione Medici Endocrinologi (AME) ve European Thyroid Association'nin (ETA) hazırladığı önerileri içeren makaledir (5). Bu öneriler klinisyenlere kendi tecrübeleri ile birlikte tiroid nodüllerinin teşhis ve tedavisindeki yaklaşımlarına yardımcı olmayı amaçlamak ve bu konuda görüş birliği sağlamaktır.

Tiroid nodülü terimi, tiroid bezi içinde palpasyonla veya görüntüleme metodları ile çevre tiroid parankiminden ayrı duran lezyonları tanımlamak için kullanılır. Tiroid nodüllerine

Alındığı Tarih: 30.04.2012

Kabul Tarihi: 04.06.2012

Yazışma adresi: Dr. Mine Adaş, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bölümü, Şişli-İstanbul
e-posta: mineadas@yahoo.com

yaşlılarda, kadınlarda, iyot eksikliği olanlarda ve radyasyona maruz kalanlarda daha sık rastlanmaktadır. Tiroid nodüllerinin klinikte bu kadar üzerinde durulmasının nedeni altında yatan tiroid kanseri tanısını dışlamaktır. Kanser riski yaş, cinsiyet, aile öyküsü, radyasyon maruz kalma ve diğer faktörlere bağlı olarak % 5-15 arasındadır (6,7). Hem malign hem de selim hastalıklar tiroid nodülü nedeni olabilir (Tablo 1) (8).

Tablo 1. Tiroid nodülü nedenleri.

- Selim nodüler guatr	- Primer tiroid lenfoması
- Kronik lenfositik tiroidit	- Anaplastik kanser
- Basit veya hemorajik kist	- Sarkom, teratom ve diğer tümörler
- Foliküler adenom	- Hurthle hücreli kanser
- Subakut tiroidit	- Az diferansiye kanser
- Papiller kanser	- Metastatik tümörler
- Foliküler kanser	

Tiroid nodüllerinde artmış malignite potansiyeline işaret eden faktörler şu şekilde özetlenebilir (9,10).

- 1-Baş ve boyun bölgesine yapılan radyoterapi öyküsü
- 2-Ailede medüller tiroid kanseri, papiller tiroid kanseri veya multipl endokrin neoplazi 2 öyküsü
- 3-14 yaş altı veya 70 yaş üstü olmak
- 4-Erkek cinsiyet
- 5-Nodülde büyüme öyküsü
- 6-Sert nodül
- 7-Fikse nodül
- 8-Kalıcı ses kısıklığı, yutma güçlüğü veya nefes darlığı

Tiroid bezi içinde palpe edilemeyen ancak ultrasonografi veya diğer radyolojik yöntemlerle bulunan nodüllere "insidentaloma" adı verilir. Bu nodüller aynı çaptaki palpabl nodüllerle benzer malignite riskine sahiptir (11). Klinik olarak belirgin kanser riski 1 cm üstü nodüllerde daha fazla olduğu için, bu nodüller değerlendirilmelidir. Ender olarak 1 cm'den küçük

olan, ancak şüpheli USG bulguları, eşlik eden lenfadenopati, baş-boyun ışınlanma öyküsü, birinci derece akrabalarından bir veya daha fazlasında tiroid kanseri öyküsü olan nodüller değerlendirilmeli ve araştırılmalıdır (4). Tiroid dışı nedenlerle 18FDG-PET çekilen hastaların yaklaşık % 1-2'sinde rastlantısal olarak tiroid nodülü tespit edilmektedir. Bu nodüllerde malignite riski % 33 civarında belirtildiğinden ve meydana gelen kanserler daha agresif seyrettiğinden dolayı, bu tür lezyonlar klinisyen tarafından daha ciddi değerlendirilmelidir. PET çekilen hastalarda tiroid dokusunda 18FDG tutulumu diffuz ise genellikle bunun nedeni alta yatan otoimmün tiroidittir (12-14).

Tiroid nodülü tespit edilen hastalarda ayrıntılı öykü ve tiroid bezi ile boyundaki lenfadenopatilere yönelik muayene yapılmalıdır. Ailedeki benign ve malign tiroid hastalıkları sorgulanmalıdır. Çocukluk çağında yapılmış olan baş-boyun ışınlanması, kemik iliği transplantasyonu için yapılan tüm vücut ışınlanması, ailede tiroid kanseri veya tiroid kanser sendromları (Cowden sendromu, familial polipozis, Carney kompleksi, MEN 2, Werner sendromu), nodülde hızlı büyüme, ses kısıklığı sorgulanacak önemli durumlardır (4). Tiroid nodülü, pek çok hastada klinik belirti ve bulgu vermeyebilir. Tiroid nodülleri genellikle fizik muayene sırasında, karotis arterlerinin renkli doppler incelemesi sırasında veya farklı nedenlerle yapılan diğer görüntüleme metodlarında rastlantısal olarak bulunabilir (15). Ani oluşan ağrı, kistik bir nodüldeki kanamaya bağlı olabilir. İlerleyici ve ağrılı büyüme gösteren tiroid nodülleri anaplastik kanser veya primer tiroid lenfoması nedeni ile de olabilir.

Tiroid nodülü veya şüphesi olan her hastada yüksek çözünürlüklü ultrasonografi (USG) en duyarlı testtir (4,5). Tiroid palpasyonu normal olsa bile risk faktörleri olanlar ile klinik olarak tiroid hastalığı düşünülenlerde USG inceleme yapılmalıdır. Tiroid USG'si ile; palpasyonla fark edilen sorunun gerçek bir nodül olup olmadığı, şüpheli lenfadenopati ve var olan diğer nodüllerin varlığı da anlaşılır. Standart bir USG raporunda nodülün yeri, şekli, büyüklüğü, sı-

nırları, içeriği, ekojenitesi, vasküler yapısı kesinlikle belirtilmelidir ⁽⁵⁾. Soliter tiroid nodüllerinde kanser riski multinodüler guatrda daha sık değildir ^(16,17). Ayrıca palpasyonla soliter nodül tespit edilen olguların % 50'sinde USG ile daha küçük nodüller tespit edilmiştir ⁽¹⁸⁾. Multinodüler guatrda, ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) yapılacak nodül seçiminde, klinik olarak dominant olan nodülden daha çok USG'de şüpheli bulguları olan nodül tercih edilmelidir ⁽¹⁹⁻²¹⁾. Tiroid nodülünün USG ile değerlendirilmesinde malignite düşündürülen bulgular; hipoekojenite (normal tiroid parankimine göre), artmış intranodal vaskularizasyon, düzensiz sınır, mikrokalsifikasyon varlığı, halo olmaması, transvers boyutta uzunluğun genişlikten fazla olmasıdır. Bunun tersine bazı USG bulguları da genellikle selim bir nodüle işaret eder. Tamamen kistik nodüller tüm tiroid nodüllerin % 2'sinden azını oluşturur ve ender olarak malign olur ⁽⁴⁾. Klinik olarak belirti vermeyen ve palpe edilemeyen ancak USG ile tespit edilen nodüllerde malignite oranı % 5.4-7.7 ile palpabl nodüllere benzer orandadır. Nonpalpabl nodüllerin maligniteyi işaret eden USG bulguları palpabl nodüller ile aynıdır ⁽⁵⁾. MRI ve BT nodüler tiroid hastalığında rutin olarak kullanılan görüntüleme yöntemleri değildir. İlerlemiş olgular dışında ender olarak tanısız değerlidir. Ayrıca BT için kullanılan kontrast maddelerin iyot içeriği, RAI uptake oranını düşürür ve iyot eksikliği olan bölgelerde hipertiroidiye neden olabilir ⁽⁵⁾.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi tiroid nodüllerinin operasyon öncesi değerlendirilmesindeki en önemli testtir. Sitolojik tanımlama 5 şekilde olabilir: Tanı konulamayan lezyonlar, benign lezyon, foliküler lezyon, şüpheli lezyon ve malign lezyon ⁽⁵⁾. Tanı koyulamayan biopsilerde US eşliğinde biyopsi yinelenmelidir. Biyopsinin başarılı olmadığı durumlar genel olarak aselüler kistik sıvı, kanlı olması ve lamların uygun olmayan tekniklerle hazırlanmasıdır. Alınan örneğin uygun olması için iyi korunmuş tiroid epitelyal hücre gruplarından en az 6 grup olması ve her bir grup incelemede en az 10 hücrenin bulunması gerekir. Benign sitoloji en sık rastlanan bulgu olup, kolloidal nodül,

makrofoliküler adenom, lenfositik tiroiditis, granulomatos tiroiditis veya selim kisti işaret eder ⁽²²⁾. Malignite tanısı konulmuşsa cerrahi girişim planlanır. Malign lezyonlar içinde en sık papiller tiroid kanseri görülür. Foliküler lezyon tanısı konan durumlarda tiroid sintigrafisi yapılarak düşük malignite riski olan sıcak nodüller dışlanmalıdır. Ayrıca moleküler tanı yöntemleri (BRAF, RAS, RET/PTC, Pax8-PPAR veya galectin-3) tanıya destek olması amacı ile düşünülebilir ⁽⁴⁾. Benign lezyonlarda daha ileri tanı ve tedavi rutin olarak düşünülmez. Genel olarak İİAB sonucunda % 70 selim, % 5 malign, % 10 şüpheli ve % 15 yetersiz materyal olarak gelmektedir ^(22,23). İİAB'de ana sorun yalancı negatiflik durumu olup, kısaca malign lezyonun atlanması olarak tanımlanır. Bu oran literatürde % 1-11 arasındadır. Deneysel merkezlerde bu oran % 2'nin altındadır ⁽²⁴⁾. İİAB'de komplikasyon olarak geçici ağrı ve küçük hematoma görülebilir, tümör hücrelerinin biyopsi traktı içinde ekimi ile ilgili bir yayın yoktur ⁽²⁵⁾. Bazı merkezlerde aspire edilen nodül veya LAP materyalinde tiroglobulin bakılmakta olup, yüksek bulunması malignite veya metastaz lehinedir ⁽²⁶⁾.

Tiroid nodüllerinin tanısında kullanılan bir diğer görüntüleme yöntemi olan tiroid sintigrafisi şu durumlarda kullanılmalıdır ⁽⁵⁾:

- 1-TSH'nın baskılı olduğu tek bir nodül olan durumlar; sıcak nodüllere İİAB gerekmez
- 2-TSH baskılanmamış da olsa multinodüler guatrda İİAB yapılacak soğuk alanları belirlemek için
- 3-Özellikle substernal uzanım gösteren büyük multinodüler guatrda
- 4-Ektopik tiroid dokusunu tespit etmek
- 5-Foliküler lezyon tespit edilen durumlarda sıcak bir nodül varlığını göstermek
- 6-RAI tedavisine uygunluğu değerlendirmek amacı
- 7-Düşük ve yüksek uptake durumlarını ayırt edebilmek için tiroid sintigrafisi yapılmalıdır.

Subklinik durumları ortaya koyabilmesi açısından yüksek duyarlılıktaki TSH ölçümleri, tiroid nodülünün tetkikinde yapılabilecek en yararlı ve ilk testtir ⁽²⁷⁾. Eğer TSH ölçümü referans de-

ğerlerin dışında gelirse ikinci basamak tanısal test olarak serbest tiroid hormon düzeyleri, AntiTPO ve anti-TSH reseptör antikör düzeyleri ölçülmelidir ⁽²⁸⁾. Serum TSH düzeyi referans değerleri içinde ise serbest hormon düzeylerinin ölçülmesi ilave bir katkı sağlamaz. Eğer TSH düzeyleri düşük ise serbest hormon düzeylerinin ölçümü santral hipotiroidi ile hipertiroidi ayırımının yapılabilmesi için gereklidir ⁽²⁹⁾. Tiroid nodülü olan hastalarda gereksiz laboratuvar testi yapılmasının önlenmesi için şu konulara dikkat edilmelidir ^(28,29):

- Eğer serum TSH düzeyi normal ise ilave teste gerek yoktur (ancak santral hipotiroidi kuşkusu yok ise).
- TSH artmış ise hipotiroidi değerlendirilmesi için serbest T₄ ve antiTPO yapılmalıdır.
- TSH düzeyi düşük ise hipertiroidi değerlendirilmesi için serbest T₄ ve T₃ bakılmalıdır.

AntiTPO ölçümü serum TSH düzeyi yüksek hastalarda istenmelidir ^(29,30). Antitiroglobulin ölçümü USG ve klinik olarak kronik lenfositik tiroidit düşünülen ancak normal AntiTPO bulunan hastalarda yapılmalıdır ⁽²⁹⁾. Tiroid reseptör antikoru (TRAb) hipertiroidik hastalarda etiyolojik tanının desteklenmesi için yapılmalıdır ⁽³¹⁾. Tiroid nodüllerinin tanısal incelenmesinde serum tiroglobulin ölçümü önerilmemektedir ⁽³²⁾. Kalsitonin, medüller tiroid kanserinin serum belirteçidir ve tümör yükü ile orantılıdır ⁽³³⁾. Tiroid nodüllerinde rutin kalsitonin ölçümü halen tartışmalıdır. AACE/AME/ETA kılavuzu bazal kalsitonin ölçümünün yararlı olabileceğini, nodüler guatr için yapılacak cerrahi öncesi kalsitoninin ölçülebileceğini belirtmekte iken ⁽⁵⁾, ATA kılavuzu kalsitonin ölçümü için karşı veya olumlu yönde bir öneride bulunmamaktadır ⁽⁴⁾.

TEDAVİ

Tiroid nodüllerinin tedavisi USG ve İİAB sonuçlarına göre yönlendirilmelidir. AACE/AME/ETA kılavuzu ⁽⁵⁾ sitolojik olarak benign lezyonların 6-18 aylık aralıklarla klinik, USG ve TSH ile takibini ve eğer şüpheli varsa veya nodül hacminde % 50'den fazla büyüme varsa USG eşliğinde biyopsi yinelenmesini önerir. Şüpheli

bir durum olmasa bile 6-18 ay sonra biyopsinin yinelenmesi önerilir. Nodül tedavisinde levotiroksinin supresyon tedavisi olarak rutin verilmesi önerilmez. Levotiroksin verilmesi bazen genç hastalarda, iyot eksikliği bölgesinde yaşayan küçük nodülleri olan kişilere önerilebilir ⁽³⁴⁾. Benign nodüllerde lokal bası belirtileri olması, önceden yapılmış eksternal radyoterapi, nodülde progresiv büyüme, şüpheli ultrason bulguları ve kozmetik nedenler cerrahi nedenlerdir. Benign tek nodüllü olgularda seçilecek cerrahi yöntem lobektomi + isthmusektomi iken, multinodüler guatrda near veya total tiroidektomi önerilir. Şüpheli, foliküler lezyon ve malignite gelen durumlarda cerrahi önerilir. Operasyon öncesi şüpheli lenf nodülleri için ultrasonografi ve vokal kord değerlendirmesi yapılması önerilmektedir. Son yıllarda radyofrekans ablasyon tedavisi büyük tiroid nodüllerinde kullanılmakta olup, rutin tedavide önerilmemektedir ⁽⁵⁾.

KAYNAKLAR

1. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1997;7:481-493. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.1977.tb01340.x> PMID:598014
2. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Ann Intern Med 1968;69:537-540. PMID:5673172
3. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med 1997;126:226-231. PMID:9027275
4. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee LS, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle M. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19(11):1167-1214. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2009.0110> PMID:19860577
5. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, Vitti P. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocrine Practice 2010;16(1):1-43.

- <http://dx.doi.org/10.4158/10024.GL>
PMid:20497938
6. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-1771. PMid:15496625
 7. Mandel SJ. A 64-year-old woman with thyroid nodule. *JAMA* 2004;292:2632-2642. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.21.2632> PMid:15572721
 8. Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA. Tumors of the thyroid gland. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, c1992.
 9. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: Management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226-231. PMid:9027275
 10. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989;121:197-202.
 11. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable nodules. *Thyroid* 1998;8:989-995. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.1998.8.989> PMid:9848711
 12. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA, Mullan BP, Wiseman GA, Collins DA, Kasperbauer JL, Strome SE, Reading CC, Hay ID, Lowe VJ. The value of quantifying 18F-FDG uptake in thyroid nodules found incidentally on whole-body PET-CT. *Nucl Med Commun* 2007;28:373-381. <http://dx.doi.org/10.1097/MNM.0b013e3280964eae> PMid:17414887
 13. Kang KW, Kim SK, Kang HS, Lee ES, Sim JS, Lee IG, Jeong SY, Kim SW. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4100-4104. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030465>
 14. Choi JY, Lee KS, Kim HJ, Shim YM, Kwon OJ, Park K, Baek CH, Chung JH, Lee KH, Kim BT. Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET/CT: clinical significance and improved characterization. *J Nucl Med* 2006;47:609-615. PMid:16595494
 15. Gough J, Scott-Coombes D, Fausto Palazzo F. Thyroid incidentaloma: an evidence-based assessment of management strategy. *World J Surg* 2008;32:1264-1268. <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-008-9503-2> PMid:18305991
 16. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: Relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992;93:363-369. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90164-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(92)90164-7)
 17. Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule: Comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1995;155:2418-2423. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1995.00430220076008> PMid:7503600
 18. Jarlov Ae, Nygaard B, Hegedus L, Hartling SG, Hansen JM. Observer variation in the clinical and laboratory evaluation of patients with thyroid dysfunction and goiter. *Thyroid* 1998;8:393-398. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.1998.8.393>
 19. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonoli M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001;11:2411-2424. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-001-1163-7> PMid:11734934
 20. Ahuja A, Ying M. Sonography of neck lymph nodes. Part II: abnormal lymph nodes. *Clin Radiol* 2003;58:359-366. [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9260\(02\)00585-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9260(02)00585-8)
 21. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3411-3417. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-0690>
 22. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid nodules. *Endocr Pract* 1995;16:410-417.
 23. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR. The American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-142. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2006.16.109> PMid:16420177
 24. Castro MR, Gharib M. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract* 2003;9:128-136. PMid:12917075
 25. Gharib G, Goellner JR. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993;118:282-289. PMid:8420446
 26. Frasoldati A, Toschi E, Zini M. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 1999;9:105-111. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.1999.9.105> PMid:10090308
 27. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 1996;42:140-145. PMid:8565217
 28. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, 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.
 29. Ross DS. Laboratory assessment of thyroid dysfunction. In: Rose BD, ed. *UpToDate*. Wellesley, MA: UpToDate, 2005.
 30. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Ma-

- nagement of simplebbnodular goiter: Current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003;24:102-132.
<http://dx.doi.org/10.1210/er.2002-0016>
PMid:12588812
31. Wallaschofski H, Orda C, Georgi P, Miehle K, Paschke R. Distinction between autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism by determination of TSH-receptor antibodies in patients with the initial diagnosis of toxic multinodular goiter. *Horm Metab Res* 2001;33:504-507.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2001-16945>
PMid:11544566
32. Date J, Fedt-ramussen 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;20:351-356.
<http://dx.doi.org/10.1007/s002689900057>
PMid:8661844
33. Cohen R, Campos JM, Salaun C, et al. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Caicitonine (GETC). Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:919-922.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.85.2.919>
34. Wemeau JL, Caron P, Schwartz C. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4928-4934.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-020365>