

Derleme

Ötiroid Nodüler Guatra Yaklaşım

Rıfki Üçler

Özet

Tiroid nodülü, tiroid bezinde parankimden farklı görünümde olarak ayırt edilen bir lezyondur. Ülkemiz için en önemli etyolojik faktör iyot eksiklidir ancak hem genetik hem de çevresel diğer faktörlerin nodüler guatr oluşumunda rol oynayabilmektedir. Klinikte kendini, boyunda rahatsızlık hissi, inspiratuar stridor, disfaji ve boğulma hissi, ses kısıklığı, artmış tiroid hormon salınımı ve tirotoksikoz gibi belirtilerle gösterebilir ancak çoğu hasta asemptomatiktir. Malign olması muhtemel nodülleri tanımak için, detaylı bir klinik öykü ve dikkatli bir fizik muayene; laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri ve en önemlisi ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile desteklenmelidir. Tedavide; uygun hastalarda L-T₄ supresyon tedavisi verilebilir. Ciddi bası semptomları veya malignite şüphesi olan hastalarda cerrahi tedavi en uygun seçenektir.

Anahtar kelimeler: Ötiroid, nodüler guatr, yaklaşım

Ötiroid guatr, uniform ya da seçici (bir ya da birkaç bölgeyle sınırlı) olarak tiroid dokusu büyümesi ile karakterize herhangi bir tiroid genişlemesi olarak tanımlanabilir. Tiroid nodülü ise tiroid hücrelerinin anormal bölgesel büyümesinden kaynaklanan, tiroid bezi içindeki belirgin bir lezyon olarak tarif edilebilir (1).

Epidemiyoloji

Diffüz ya da nodüler guatr prevalansı, belli bir bölgede yaşayan toplumun iyot alımına bağlı olarak oldukça değişkenlik göstermektedir. Guatr endemik olarak görülebilir (çocuklardaki prevalansı \geq %5) ve en çok iyot eksikliğine bağlıdır ama sporadik de olabilir (prevalansı $<$ %5). Genel popülasyonda, Framingham verilerine göre prevalansı %4.6 (kadınlarda %6.4 erkeklerde %1.5), Wickham çalışmasında ise %3.2 (kadın/erkek oranı 6.6:1) olarak raporlanmıştır (2,3). Ancak iyot alımındaki bölgesel farklılıklar, sigara içme alışkanlıkları, yaş ve cinsiyet dağılımı ve özellikle de tiroid hacmini saptamada kullanılan metodolojik farklılıklar bu verilerin bir çoğunun hatalı değerlendirilmesine sebebiyet vermektedir. Sonografi kullanılarak yapılan

taramalarda, rasgele seçilmiş erişkin popülasyonda guatr prevalansı %30-50 arasında bulunmuştur. Bu prevalans, iyot eksikliği olan bölgelerde ve yaşlılarda daha da yüksektir (2, 3, 4, 5, 6). Tiroid nodülü prevalansının, otopsi serilerinde %50' ye kadar, sağlıklı erişkinlerde sonografik tarama ile %60' tan daha yüksek olduğu bildirilmektedir (4, 5).

Etiyoloji ve Patofizyoloji

Guatrdan yalnızca iyot eksikliğinin sorumlu tutulması biraz basit kalmaktadır. İyot eksikliği bölgesinde yaşayan herkeste guatr gelişmemektedir. Ayrıca iyot eksikliği olmayan bölgelerde ve hatta bazen iyot fazlalığı olan bölgelerde de endemik guatr görülmekteyken, şiddetli iyot eksikliği olan bazı bölgelerde de görülmemektedir. Bu bulgular hem genetik hem de çevresel diğer faktörlerin, diffüz ve nodüler guatr oluşumunda rol oynayabileceğini ve bu faktörlerden bazılarının sinerjistik etki de yaratabileceğini desteklemektedir. Çevresel faktörler arasında sigara içme, enfeksiyonlar, ilaçlar ve guatrojenler bulunmaktadır (6).

Genetik faktörlerin rol oynadığını gösteren kanıt düzeyinde birçok veri bulunmaktadır (7). Bunlar; aileler içinde kümeler oluşturan guatrlar, dizigot ikizlere kıyasla monozigot ikizlerde guatr birlikteliğinin daha fazla oluşu, kadın/ erkek oranı (endemikte 1:1, sporadik guatrlarda 7:1 'den 9:1' e kadar) ve geniş çaplı bir iyot profilaksisi programının uygulandığı bölgelerdeki guatr persistansı olarak sayılabilir.

TSH, tiroid hormon sentezini bozan herhangi bir faktöre karşı tiroid bezi büyümesinden sorumlu majör faktör olarak kabul edilmektedir. Nadir görülen bir klinik durum olan TSH

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

Yazışma Adresi: Uz. Dr Rıfki Üçler

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

E-mail: rifkiucler@gmail.com

Tel: 90 505 874 27 97

Makalenin Geliş Tarihi: 18.05.2012

Makalenin Kabul Tarihi: 18.02.2013

salgılayan fonksiyonel bir hipofiz tümörü durumunda, kanda artmış TSH düzeyi tipik olarak tiroid bezi büyümesine neden olur (8). Benzer biçimde tiroid bezi büyütücü TRAB etkisine bağlı olarak Graves hastalığında da tipik olarak guatr görülür (9).

TSH bağımlı ve bağımsız bütün yolaklar, tiroid folliküler hücrelerinin büyüme ve işlevinde rol almakta ve guatrojen süreçte rol oynamaktadır. Özellikle de kan akımıyla ya da otokrin veya parakrin yolla gelen bazı büyüme faktörleri tiroid hücrelerinin proliferasyon ve farklılaşma sürecinde düzenleyici etki göstermektedir (7).

Doğal Seyir

Ötiroid guatr çoğunlukla kadınlarda görülmektedir. Normal ergenlik döneminde tiroid hacminde fizyolojik bir artış olmadığı bilinmektedir. Bu nedenle ergenlikte guatr gelişmesi fizyolojik bir süreç olmaktan ziyade patolojik bir durum olarak değerlendirilmelidir (10). Orta düzeyde iyot alımı olan bir bölgedeki kadınlarda yapılan sonografik ölçümlerle de kanıtlandığı gibi, normal gebelik özellikle de önceden tiroid patolojisi olan kadınlarda guatrojendir. Gebelikte tiroid hacim artışı, gebelikte hafifçe artan serum TSH düzeyi ya da ilk trimesterdeki yüksek hCG konsantrasyonuna bağlı, tiroid uyarımının biyokimyasal özellikleriyle ilişkilidir (T3/T4 oranı artışı gibi) (11). Non-toksik guatrın yetişkin popülasyondaki doğal seyri iki temel üzerinden araştırılmıştır: 1) benign tiroid nodülleri zamanla genellikle yavaş olarak büyüme eğilimindedir ve 2) bunun sonucu olarak büyüyen nodüllerin malign büyüyenlerin benign olduğu düşüncesinden uzaklaşmalıdır (12).

Klinik Bulgular

Multinodüler guatrda otonom nodüller ya da otonom fonksiyonel bölgeler, artmış tiroid hormon salınımı ve ardından subklinik ya da belirgin tirotoksikozu neden olabilir. Ancak tiroid nodülleri genelde anormal tiroid hormon sekresyonuyla ilişkili değildir. Bu nedenle etkilenmiş hastaların çoğunda tiroid disfonksiyonu kliniği görülmemektedir. Ötiroid guatrda klinik bulgular sadece tiroid büyüklüğü ile ilişkilidir. Sporadik ötiroid guatrlı hastaların neredeyse %70' i boyunda rahatsızlık hissi, malignite korkusu ya da kozmetik endişelerle doktora başvurmaktadır (6). Büyük guatrlar; trakeayı, özefagusu ve boyun damarlarını itebilir veya basılabılır böylece inspiratuar stridor, disfaji ve boğulma hissi yaratabilirler. Rekürren laringeal sinire bası, seste kısıklığına neden olur

ve benign bir durumdan çok karsinomla ilişkilidir ancak benign nodüllerde de nadiren görülebilir. Bir nodül ya da kist içine kanama; akut ve ağrılı lokalize bir şişliğe neden olur ve tıkanma semptomlarını artırabilir (6).

Tiroid Nodüllerinde Tanısal Değerlendirme

Tiroid nodülleri genellikle benign hiperplastik (veya kolloidal) nodüller ya da benign foliküler adenomlardır. Tıbbi değerlendirme yapılan nodüllerin sadece %5-10' u kanserdir. Gerçek neoplazileri, hiperplastik nodüllerden ayırmak ve benign-malign nodül ayrımı yapmak en büyük zorluktur (1). Sağlıklı bireylerde yapılan yüksek çözünürlüklü ultrason çalışmalarında nodüler tiroid hastalığı sıklığının %60' tan fazla olduğu öne sürülmektedir (5). Bu duruma göre "tiroid insidentaloma" olarak adlandırılan bu nodüller benigndir ve maligniteye dönüşmemektedir (5). Malign olması muhtemel nodülleri tanımak için, detaylı bir klinik öykü ve dikkatli bir fizik muayene; laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri ve en önemlisi ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile desteklenmelidir. Bu yaklaşımla, olası bir maligniteyi değerlendirmek ve çoğu hastada uygun tedaviyi önermek mümkündür (6).

Öykü ve Fizik Muayene: Benign hastalığı düşündüren özellikler; Hashimoto tiroiditi, benign tiroid nodülü veya guatr aile öyküsü olması, hipotiroidi ya da hipertiroidi semptomları mevcudiyeti ve nodülde ağrı ve hassasiyet oluşturan ani boyut artışı (kistik nodül veya lokalize subakut tiroidit göstergesidir) olmasıdır (6). Malignite göstergesi olan özellikler ise; genç yaş (<20) ya da ileri yaş (>60), erkek cinsiyet, çocukluk ya da ergenlikte boyun bölgesine RT öyküsü, nodülün hızlı büyümesi, konuşma, nefes alma ya da yutkunmada son zamanlarda gelişen güçlükler ve ailede tiroid kanseri veya MEN2 öyküsünün bulunmasıdır (6). Fizik muayenede; sert, düzensiz ve çevre dokuya yapışık nodül, vokal kord felci ve şüpheli bölgesel lenfadenopati gibi malignite göstergeleri aranmalıdır (6).

Çoğu çalışmada, insidental nodüllerdeki ya da nonpalpabl tiroid nodüllerindeki malignite oranının palpabl nodüllerle aynı olduğu gösterilmiştir. 1 cm' den küçük olan papiller mikrokarsinomlar çok iyi bir prognoza sahip olduğundan çoğu araştırıcı, sadece 1 cm' den büyük nodüllerin ve klinik ya da sonografik şüpheli bulguları olan nonpalpabl nodüllerin araştırılmasını önermektedir (5, 13, 14, 15).

Laboratuvar Testleri: İlk basamak tarama testi olarak, yüksek duyarlılık immünometrik ölçümle

serum TSH düzeyine bakılmalı ve serbest tiroid hormonu düzeyi ölçümü ile kombine edilmelidir. Düşük ya da tespit edilemeyen serum TSH düzeyi, serbest tiroid hormonu düzeyi normal bile olsa, toksik ve otonom fonksiyonel nodüler bölgeler içeren guatrı akla getirmeli ve tiroid sintigrafisine yönelmelidir. Böyle bir durumda 0,1 mU/L' den daha düşük TSH düzeyleri atrial fibrilasyon riskini üç kata kadar artırabildiği için özellikle yaşlı hastalarda daha ileri kardiyak incelemeler gereklidir (16). Tiroid kanseri olan hastalarda nadiren serum TSH düzeyi anormalliği vardır ancak yüksek serum TSH düzeyleri, referans aralık içinde en üst değerde olsa bile, bir tiroid nodülünün artmış malignite riskiyle ilişkili olabilir (17, 18). Serum anti-TPO ve anti-Tg antikör düzeylerinin ölçümü, kronik otoimmün tiroidit tanısında özellikle de serum TSH düzeyi arttığına yardımcı olabilir.

Foliküler hücre kaynaklı tiroid kanserlerindeki ve bir dizi benign durumdaki serum Tg düzeyleri birbiriyle çakışabilir; bu nedenle nodüler tiroid hastalığının başlangıç değerlendirmesinde serum Tg ölçümü kullanışlı değildir. Medüller tiroid kanserli (MTK) hemen tüm hastalarda kalsitonin artmaktadır (19, 20). Ancak klinik veya sitolojik MTK şüphesi olmayan nodüler tiroid hastalarında rutin kalsitonin seviyesi ölçümü maliyet ve etkinlik de göz önüne alındığında gerekli görülmemektedir (6, 13). Ailevi MTK vakalarının %95' ten fazlasından sorumlu olan moleküler anormallik, 10. kromozomun uzun koluna lokalize RET proto-onkogen nokta mutasyonudur (21). Bu vakaların %4-6'sında mutasyon saptandığından, birçok araştırmacı, sporadik vakalarda dahil tüm MTK hastalarında RET mutasyon analizi çalışılmasını önermektedir. 22 Mutasyonu taşıyan bireylere, bu hastalıkta görülen multisentrik MTK gelişimini önleyici profilaktik total tiroidektomi uygulanması gerekmektedir (22).

Görüntüleme Yöntemleri: Günümüzde nodüler guatr tanı ve tedavisinde bilgi sağlamada, ultrasonografi (USG) en kullanışlı görüntüleme yöntemidir. USG tiroid nodüllerinin tarama ve takibinde, ayrıca tiroidin şekli ve boyutunu değerlendirmede kullanılır (6, 13, 14, 23). Anekoik (kistik), spongiform ve homojen hiperekoik lezyonlarda malignite riski düşüktür (6, 14). Pozitif prediktif malignite kriterleri arasında; kistik komponenti olmayan veya predominant solid, hipoeoik, mikrokalsifikasyonlara ve düzensiz sınırlara sahip, halosu olmayan nodüllerin varlığı sayılabilir (24), USG, İİAB yapılması gereken özellikle de mikrokalsifikasyonlar içeren

hipoeoik solid nodüllerin tanınmasında, ayrıca geri kalan tiroid glandının ve lenf nodu bölgelerinin değerlendirilmesinde kullanışlıdır (13, 14). Aynı zamanda İİAB sırasında rehberlik için de kullanılabilir (14). Kistik lezyonlar, içlerindeki sıvının aspire edilmesiyle ve nüksün engellenmesi için etanol enjekte edilmesiyle tedavi edilebilir; bu tedavi en iyi USG rehberliğinde gerçekleştirilir (25). Renkli dopplerde baskın olarak internal veya merkezi kan akımı olan nodüllerin artmış malignite riski olduğu görülmektedir. Elastosonografi ise, klinik uygulamada kullanışlı olup olmadığına karar vermek için daha ileri değerlendirmelere ihtiyaç duyan gelecek vaad eden bir tekniktir (26).

Radyoaktif iyot taramanın kabul edilebilir oranda maligniteyi dışlayabileceği tek durum, nodülde önemli derecede artmış tutulumun olduğu (sıcak nodül) ve geri kalan tiroid dokusunun belirgin şekilde suprese görüldüğü veya hiç tutulum göstermediği, toksik adenomlardır. Bu lezyonlar tiroid nodüllerinin %10' dan daha azını temsil etmektedirler ve neredeyse hepsi benignidir (6).

Büyük guatrlı hastalarda, bilgisayarlı tomografi (BT) ya da magnetik rezonans (MR) görüntüleme çevre dokularla ilişkiyi göstermede kullanılır (1). BT ve MR, tiroid malignitelerinin başlangıç tanısında, tiroid ve servikal nodları görüntülemeye sonografi ile elde edilenden daha yüksek görüntü kalitesi sağlamamaktadır. Trakea ya da mediastende tutulumdan şüphelenildiğinde alt boyun BT tarama yararlı olabilir (6).

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi: Tiroid nodüllerinde İİAB, tiroid kanseri tanısında diğer tüm tekniklerin önüne geçmiş durumdadır ve iyot yeterli bölgelerde duyarlılık ve özgüllüğü %90' ların üzerindedir (6, 13, 14, 15, 27, 28). Yeterli bir örnekleme içi nodül başına 3-6 arası aspirasyon önerilmektedir (27, 28). Ele gelen nodüllerde bile USG eşliğinde biyopsinin rutin kullanımı yetersiz örnek alma riskini azaltmakta ve doğru örnekleme yapılmasını sağlamaktadır. Yeterli bir yayma, en az 10-15 iyi korunmuş hücre içeren 5-6 hücre grubu bulundurmalıdır.

Güncel 'ulusal kanser enstitüsü tiroid ince iğne aspirasyon statüsü bilim konferansı' İİAB sitolojisine iki ilave kategori daha ekleyerek, genişletilmiş bir sınıflama önermiştir: (29)

- Malign (malignite riski > %95)
- Malignite şüphesi (malignite riski %50-75)
- Foliküler veya Hurthle hücreli neoplazi (malignite riski %15-25)
- Önemi belirlenemeyen foliküler lezyon (malignite riski %5-10)
- Benign (malignite riski < %1)

Tiroid malignitelerinde en iyi tanı yöntemi; dikkatli bir öykü, fizik muayene, sonografi ve İİAB (tercihen USG rehberliğinde yapılmalı) ve deneyimli bir patoloğun incelemesinden geçmektedir. USG' ye ek olarak başka testler ve görüntüleme yöntemleri bazen yardımcı olabilir ama geleneksel tanısal tiroid sintigrafisinin tanısal değeri az hatta hiç yoktur bu nedenle de maligniteyi öngörmede kullanılmamalıdır (6, 13, 23).

Görüntülemelerde tesadüfen bulunmuş 1 cm' den küçük nodüllerde, sonografide papiller tiroid kanseri (PTK) ya da MTK şüphesi olmadıkça ileri tetkike gerek yoktur. Genel öneri 6-12 aylık bir aradan sonra bu lezyonların USG ile tekrar değerlendirilmesidir (5, 13, 23).

Ötiroid Nodüler Guatr Tedavisi

Guatrdaki supresyon tedavisi 1950' li yıllardan beri kullanılmaktadır. Ancak nodüler guatrdaki diffüz guatra oranla T₄ supresyon tedavisinden daha az yarar sağlanmaktadır. 2002'de yayınlanan bir meta-analizde T₄ tedavisinden belirgin yarar görüldüğü saptanamamıştır (ortalama rölatif küçülme oranı 1, 9) (30). Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada istatistiksel anlamlı fark saptanmış; levotiroksinle tedavi süresince 18 aylık takipte, tedavi edilen grupta plasebo grubundan çok daha büyük oranda nodül küçülmesi görülmüş (p= 0,01) ve tedaviye cevap verme oranı da belirgin olarak daha fazla bulunmuştur (p= 0,04) (31). Küçük veya yeni saptanan nodülü olan genç hasta grubunda T₄ baskılama tedavisine daha çok yanıt alındığı görülmüştür (30). Ancak tiroid nodülleri tedavi kesilince hızlıca tedavi öncesi boyuta dönmektedir, (6) bu nedenle küçülmenin kalıcılığı için tedaviye devam edilmesi gerekmektedir.

Ötiroid guatr nedeniyle cerrahi tedavi, fizyolojik olarak uygunsuzdur çünkü tiroidin hormon ihtiyaçlarını karşılama yeteneği kısıtlanmaktadır. Ancak levotiroksin supresyonu denenmesine rağmen semptomatik bulguları gerilemeyen hastalarda, cerrahi tedavi gerekebilir. Cerrahi, totale yakın ya da total tiroidektomi şeklinde olmalıdır ancak bu hastalarda 10-20 yıl içinde %10-20 oranında nüks görülmektedir (32). Cerrahi komplikasyonların oranı %7-10 olarak bildirilmektedir ama tekrarlayan cerrahilerde ve büyük guatrlarda daha fazladır (33).

Perkütan etanol enjeksiyonu, yalnızca tekrarlayan semptomatik kistik nodüllerde kullanılmalıdır (25). Lazer tedavisi henüz deneysel aşamadır ve tecrübeli merkezlerde, semptomatik nodüler guatrlı seçilmiş vakalarda

ve cerrahinin uygun olmadığı durumlarda önerilebilir (34).

Sonuç

Tiroidde nodül saptandığında mutlaka kapsamlı bir laboratuvar ve görüntüleme tetkiki ile değerlendirilmeli, özellikle 1 cm ve üzeri şüpheli nodüllerde malign-benign ayrımı yapılmalıdır. Ancak tiroid nodüllerinin büyük çoğunluğunun benign olduğu ve hastanın yaşam süresi boyunca ciddi komplikasyon oluşturmayacağı bilinmeli ve gereksiz tedavi ve takiplerden de kaçınılmalıdır.

The Management of Euthyroid Nodular Goiter

Abstract

Thyroid nodule is a lesion which has a different appearance from the rest of the thyroid tissue. In our country the most important etiological factor is iodine deficiency but both genetic and other environmental factors may play roles in the development of nodular goiter. The patients may present with compressive symptoms such as dyspnea, dysphagia and hoarseness and symptoms associated with thyrotoxicosis but most thyroid nodules are asymptomatic. To reveal malignant nodules a detailed anamnesis and physical examination should be supported by laboratory, imaging and most importantly fine needle aspiration biopsy. L-T₄ suppression treatment may be performed in some cases. Severe compressive symptoms or suspicion of malignancy necessitate surgical treatment.

Key words: Euthyroid, nodular goiter, management

Kaynaklar

1. Williams textbook of endocrinology, 12th edition, Saunders Company 2011, p. 327-329, 440-461.
2. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. Ann Intern Med 1968; 69(3):537-540.
3. 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(6):481-493.
4. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J Clin Endocrinol Metab 1955; 15(10):1270-1280.
5. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med 1997; 126(3):226-231.

6. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003; 24(1):102-132.
7. 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(4):504-524.
8. Abs R, Stevenaert A, Beckers A. Autonomously functioning thyroid nodules in a patient with a thyrotropin-secreting pituitary adenoma: possible cause-effect relationship. *Eur J Endocrinol* 1994; 131(4):355-358.
9. Salvi M, Fukazawa H, Bernard N, Hiromatsu Y, How J, Wall JR. Role of autoantibodies in the pathogenesis and association of endocrine autoimmune disorders. *Endocr Rev* 1988; 9(4):450-466.
10. Foley TP Jr. Goiter in adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22(3):593-606.
11. Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18(2):133-152.
12. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2003; 138(4):315-318.
13. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(11):1167-1214.
14. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237(3):794-800.
15. 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(5):1941-1946.
16. Biondi B, Palmieri EA, Filetti S, Lombardi G, Fazio S. Mortality in elderly patients with subclinical hyperthyroidism. *Lancet* 2002; 359(9308):799-800.
17. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11):4295-4301.
18. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(3):809-814.
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(1):163-168.
20. Costante G, Durante C, Francis Z, Schlumberger M, Filetti S. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5(1):35-44.
21. Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(5):367-375.
22. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American thyroid. *Thyroid* 2009; 19(6):565-612.
23. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(6):787-803.
24. Reading CC, Charboneau JW, Hay ID, Sebo TJ. Sonography of thyroid nodules: a "classic pattern" diagnostic approach. *Ultrasound Q* 2005; 21(3):157-165.
25. Zingrillo M, Torlontano M, Chiarella R, Ghiggi MR, Nirchio V, Bisceglia M, et al. Percutaneous ethanol injection may be a definitive treatment for symptomatic thyroid cystic nodules not treatable by surgery: five-year follow-up study. *Thyroid* 1999; 9(8):763-767.
26. Rago T, Vitti P. Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(6):913-928.
27. Hamburger JI. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy: use and abuse. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(2):335-339.
28. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26(4):777-800.
29. Baloch ZW, LiVolsi 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(6):425-437.
30. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9):4154-4159.
31. Wémeau JL, Caron P, Schwartz C, Schlienger JL, Orgiazzi J, Cousty C, et al. 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(11):4928-4934.
32. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA, van Trotsenburg P, Smits NJ, van der Gaag RD, et al. The long-term outcome of thyroidectomy for sporadic non-toxic goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31(2):193-199.
 33. Agerbaek H, Pilegaard HK, Watt-Boolsen S, Spangsberg N, Madsen MR, Laursen CN, et al. Complications of 2,028 operations for benign thyroid disease. Quantitative significance of various risk factors. *Ugeskr Laeger* 1988; 150(9):533-536.
 34. Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, Pacella CM. Ultrasound-guided laser thermal ablation for treatment of benign thyroid nodules. *Endocr Pract* 2004; 10(3):276-283.