

Diagnostic lobectomy is not routinely required to exclude malignancy in thyroid nodules greater than four centimetres

Mariolyn D. Raj,* Simon Grodski,* Stacey Woodruff,* Meei Yeung,* Eldho Paul† and Jonathan W. Serpell*

*Monash University Endocrine Surgery Unit, Alfred Hospital

†Department of Epidemiology & Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia

DÖRT SANTİMDEN BÜYÜK TİROİD NODÜLLERİNDE MALİGNİTEYİ DIşLAMAK İÇİN TANISAL LOBEKTOMİ GEREKLİ DEğİLDİR

Makale Çevirisi, Endokrin Cerrahi Derneği Web alışma Grubu

Dr. Yeşim GÜNGÖR1, Dr. Faik YAYLAK2

1Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kastamonu Devlet Hastanesi

2Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, Kütahya

ÖZET:

GİRİş: Cerrahi eksizyon > 4 cm'den büyük tiroid nodülleri için, büyük nodüllerde kanser oranının yüksek olduğu ve İİAS testinde bildirilen yüksek yanlış negatiflik oranları (> % 10) nedeniyle, bir tanı testi olarak önerilmiştir. Bu çalışmanın amacı > 4 cm'den büyük nodüllerde kanser sıklığını belirlemek, artan nodül boyutu ve malignite arasında bir ilişki olup olmadığını incelemek ve preoperatif İİAS 'nin tanisal doğruluğunu araştırmaktır.

METOD: 1994 ve 2008 yılları arasında > 4 cm'den büyük tiroid nodülü olan cerrahi rezeksiyon geçiren hastaların retrospektif olarak analizi yapılmıştır. Malignite oranları, sitoloji sonuçları ve cerrahi endikasyonları için değerlendirilmiştir.

SONUÇLAR: 1994 ve 2008 yılları arasında > 4 cm'den büyük tiroid nodülü olan toplam 233 hasta cerrahi rezeksiyon geçirmiştir. Tiroid kanseri prevalansı % 7.2 idi (% 95 CI : % 4.2 – 11.4). Nodül boyutu artması ile malignite oranında anlamlı fark bulunmamıştır. İİAS özđüllüđünün % 62.2 (% 95 CI : % 54.9 -69.2) iken İİAS duyarlılığının % 93.8 olduğu saptanmıştır (%95 CI : % 69.8 – 99.8). Bası semptomlarının ameliyat için en yaygın endikasyon olduğu görülmüştür. Pozitif İİAS testi % 2.5

olabilirlik oranı ile alta yatan malignitenin en önemli göstergesi olduğu saptanmıştır (% 95 CI: % 2.0-3.1).

TARTIŞMA: Büyük tiroid nodülü olan birçok hasta İİAS sonuçlarına bakılmaksızın yalnız hastalık belirtilerinin azaltılması için tiroidektomi geçirir. Bu tür hastalarda tiroidektomi için diğer klinik göstergelerin mevcut olmadığı yerlerde, benign İİAS sonucu ile birlikte hastayı rahatlatılabilir ve cerrah maligniteyi dışlamak için zorunlu cerrahi eksizyona ihtiyaç duymaz.

GİRİŞ:

Tiroid nodülleri yaygındır, nüfusun % 5-10'unda palpe edilen nodül mevcuttur. İİAS malign nodüllerden benign nodülleri ayırmak için tavsiye edilen altın standart testtir.[1-6] Ancak 4 cm'den büyük tiroid nodüllerini değerlendirmekte İİAS kullanımının uygunluğu ve doğruluğu konusunda endişeler gündemdedir. Bu nodüllerde % 13- 17 arasındaki yüksek yalancı negatiflik oranları bir tanı testi olarak İİAS'nin güvenilirliği ile ilgili soruları artırmıştır.[7,8] Bu grupta kaçırılan kanser oranlarının yüksek oranda olmasının nedeni olarak yanlış örnekleme ve yanlış sitoloji yorumu gibi faktörler gösterilmektedir.[8,9]

Bu ilgi, büyük tiroid nodüllerinde kanser insidansının raporlarda artması (% 16- 65 arasında değişen), bu lezyonların preoperatif İİAS sonucuna bakılmaksızın rezeke edilmesi önerisini getirmiştir.[7,8,10-12] Şu anda, birçok klinisyen > 4 cm nodülü olan hastalarda malignite tespitinin en doğru yolu olarak tanısal tiroidektomi önermektedir.

Bu çalışmanın amacı, 4 cm'den büyük tiroid nodülü olan hasta popülasyonunda tiroid kanseri sıklığını saptamak, bu grupta malignite tanısında preoperatif İİAS'nin doğruluğunu değerlendirmek ve artan nodül boyutu ve malignite arasında bir ilişki olup olmadığını incelemektir.

METOD:

1994 – 2008 yıllar arasında total tiroidektomi veya tiroid lobektomi yapılan 4 cm'den büyük tiroid nodülü olan (soliter ya da multi nodüler guatrılı) tüm hastalar retrospektif incelemeye alınmıştır. Veriler prospektif olarak toplandı ve özel bir endokrin cerrahisi veri tabanında saklandı. Nodül boyutu preoperatif görüntüleme olarak ve genellikle ultrason (US) ile belirlendi. Cerrahi endikasyon, İİAS sonucu ve son histoloji bulguları kaydedildi. İİAS sonuçları daha önce yayınlamış olduğumuz beş –

sıralı klasifikasyon sistemine göre raporlandı.[6] Tek odaklı mikropapiller kanser kliniği yoktu ve insidental olarak kabul edildi. Bu nedenle, bu hastalar veri analizi için benign gruba dahil edildi.

Tiroid nodülleri 4 cm'den büyük olan hastalar çalışma süresince malignite kaygılarına dayalı, muhtemel büyüme ve aynı zamanda bası tipi semptomları yüksek sıklıkta olanlara ameliyat rutin uygulama olarak kabul edildi. Rutin pratikte hastalara cerrahiden önce US eşliğinde İİAS uygulanır. Bu nedenle 4 cm'den büyük tiroid nodülü ile başvuran tüm hastaları bizim çalışma grubunun temsilcisi olarak kabul ettik.

Pozitif İİAS testi olarak folliküler / şüpheli, belirsiz veya malign olarak raporlanan sitolojiler kabul edildi. Negatif İİAS testi sitolojisi benign olarak raporlananlardı. Tanısal olmayan sitoloji, tekrarlandığında son sonucuna göre sınıflandırıldı. Tanısal olmayan sitoloji ile kalan hastalarda kesin histoloji almak için cerrahi gereklidir ve bu nedenle çalışmanın amacı için pozitif sonuç olarak kabul edildi.

İstatiksel analizler SAS 9.1 sürümü kullanılarak yapıldı. Tek değişkenli analiz Student test kullanılarak, eşit oran için Ki-kare testi veya nonparametrik testlerine uygun olarak yürütüldü. İİAS testi için duyarlılık, özgüllük ve olabilirlik oranı hesaplandı ve % 95 güven aralığı (CI) ile raporlandı. İki taraflı P – değerinin 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sürekli veri +/- standart sapma anlamında, kategorik veri sayımı ve oranları olarak rapor edilmiştir.

SONUÇLAR:

Çalışma süresi boyunca 4 cm'den büyük tiroid nodülü için cerrahi eksizyon uygulanan 233 hasta vardı. Hastaların demografik bilgileri Tablo – 1'de gösterilmiştir. 207 hastanın histolojisi benigni. 16 hastanın son histolojisi (tek odaklı olup insidental mikropapiller tiroid kanseri (<10 mm) olan iki hastada dahil olmak üzere) ise maligni. 104 hastada soliter nodül ve 119 hastada multinodüler guatr içinde dominant nodül mevcuttu. Soliter ve multinodüler guatr arasında malignite oranları farklı değildi (P=0.42).

Tüm olgular içinde; 9 vaka papiller tiroid kanseri (>10 mm), 4 vaka folliküler tiroid kanseri, 1 vaka hurthle hücreli kanser, 1 vaka medüller tiroid kanseri ve 1 vakada anaplastik tiroid kanseri vardı. Bu seride tiroid kanseri sıklığı % 7.2 idi (% 4.2- 11.4 : %95 CI).Yaş, cinsiyet, nodül boyutu, öncesinde radyasyona maruz kalma yada ailede tiroid hastalığı öyküsü ile ilgili benign ve ya malign nodülü olan hastalar arasında anlamlı fark yoktu. tirotoksikozlu 23 hastanın hepsinde benign nodüller vardı. Ameliyat öncesinde hipotiroidisi olan hasta bu çalışmada yoktu.

Hastalar nodül boyutuna göre gruplandırıldı (4- 5.9 cm, 6-7.9 cm, 8-9.9 cm 10-11.9 cm) ve her grubun malignite oranı analiz edildi (Fig 1). Nodül boyutu ve malignite oranları arasında doğrusal bir

eğilim olsa bile eğilim için Ki – kare testi kullanılarak hesaplama yapıldı. Eğilim için P değeri 0.69 idi. Bu nedenle; bu seride, daha büyük nodüllerin daha büyük oranda malignite'ye riskine sahip olmadığı saptanmıştır.

223 hasta için preoperatif İİAS sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Malign nodülü olan 16 hastanın; 7'si İİAS sonucu malign olarak, 7'sinin İİAS sonucu belirsiz veya folliküler olarak raporlanmıştır. 1 benign sitoloji (yanlış negatiflik oranı % 6.25) ve 1 tanısal olmayan sitoloji vardı. Geriye dönük olarak benign sitolojisi olan 118 hastanın içinde sadece bir kaçırılmış malignite vardı (% 0.85).İİAS yapılmayan veya sonucu olmayan 19 hasta vardı, bu hastalar sonraki analizden çıkarılmıştır (hastaların tümünün benign sitolojisi vardı).İİAS duyarlılığı % 93.8 (% 69.8-99.8 : % 95 CI) İİAS özgülüğü % 62.2 idi (% 54.9- 69.2 : % 95 CI). Bu seride tanısal olmayan sitoloji oranını % 2.7 olup 6 hastada tanısal olmayan sitoloji vardı.

140 hemitiroidektomi ve 83 total tiroidektomi yapıldı. 223 hastanın cerrahi için endikasyonları Tablo 3'de gösterilmiştir. Hastaların çoğunda cerrahi istendiğinde birden fazla endikasyon vardı. En sık endikasyon, bası semptomlarıydı. Bunlar; bası, yutma güçlüğü, öksürük veya nodül boyutundaki artıştır. Cerrahi için ikinci en sık endikasyonun pozitif İİAS sonucu olduğu saptanmıştır. Pozitif İİAS testi için olabilirlik oranı 2.5 idi (% 2.0 – 3.1 : % 95 CI). Diğer endikasyonlar hastanın isteği ve hipertiroididir. Cerrahi için çok özel endikasyonu olmayan 8 hastanın verileri toplandı ve veri tabanında belirtildi. Genel olarak pozitif İİAS sonucu altta yatan malignitenin sadece istatistiksel olarak anlamlı göstergesi oldu (P<0.001).

Çalışma grubu için komplikasyon oranları daha önce yayınlamış olan oranlarımızla benzerdi. 3 hastada postoperatif hemoraji nedeniyle tekrar operasyon gerekti. 2 hastada geçici rekürren laringeal sinir (RLN) yaralanması olmasına rağmen hiçbir vakada kalıcı rekürren laringeal sinir felci olmadı. 12 hastada geçici hipokalsemi görüldü. 5'i aseptomatikti. Bir hastada kalıcı hipoparatiroidi oldu.Diğer komplikasyonlar ise 2 hastada seroma, 2 hastada yara enfeksiyonu ve 2 hastada gözlenen küçük kardiyak komplikasyonlardı.

TARTIŞMA:

Preoperatif İİAS malign nodüllerden benign nodülleri ayırmak için kullanılır, tanısal tiroidektomiye duyulan ihtiyacı vakaların çoğunda önleyebilir.[4,9,13] Bu stratejinin etkinliği tiroid nodül boyutu 3 cm'den az olanlar için onaylanmışken, daha büyük nodüllerin değerlendirilmesinde tiroid İİAS'nin güvenilirliği konusunda tartışma halen mevcuttur.[3,4] Porterfield ve arkadaşlarının çalışmalarından elde edilen sonuçlarda; 742 hasta içinde sadece bir hastada yanlış negatif sonuç bularak İİAS güvenilirliği gösterilmiştir. [9]

Büyük tiroid nodüllerinde daha yüksek oranda kanser olduğu şeklinde yaygın bir anlayış vardır ki bu da nodül boyutu 3 cm'den fazla olan tüm nodüller için rutin tanısal tiroidektomi önerilmesini etkilemiştir.[7,8,10-12] Mc Coy ve ark. tarafından yapılan sonraki araştırmada, nodül boyutu 3 cm'den fazla olan tüm hastalara rutin tanısal lobektomi yapılmış, bu hasta grubunda kanserlerin yüksek oranda olmadığı saptanmıştır. [8] Aynı zamanda yaygın olan bir inanış da soliter nodüllerin malignite oranlarının multinodüler guatr bulunanlardan daha fazla olduğudur. Bunun 4 cm'den büyük herhangi bir nodül için hatalı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle soliter veya multi nodüler guatr parçası olsa bile potansiyel malign olarak kabul edilmelidir.[14-16]

Bu seride tiroid kanser insidansı % 7.2 olarak kaydettik. Bu önemli ölçüde Schlinkert ve ark. folliküler lezyonlarda raporladıkları % 29 oranından veya Chen ve arkadaşlarının Hurthle hücreli lezyonlarda raporladıkları % 65 oranından daha düşüktür.[10,11] Aslında, 16 yıllık süre içinde tüm tiroidektomi örneklerinin incelenmesinden sonra bulunan % 7 kanser prevalansı sonuçları ile benzerdir.[17] Bu çalışmada, sitolojide 67 folliküler/hurthle hücreli lezyon tespit edildi; ancak son patolojide sadece 4 folliküler kanser ve bir hurthle hücreli kanser vardı. Bahar ve ark. folliküler lezyonların değerlendirme raporunda, nodül çapının malignite için bağımsız bir belirleyici olduğunu vurgulamışlardır. Biz nodül boyutu için sınıflandırdığımızda artan nodül boyutu ve malignite oranı arasında anlamlı bir eğilim ortaya koyamadık.[18] Diğer çalışmalarda da nodül boyutu ve malignite oranı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.[19] Bu nedenle; bu serinin sonuçları daha büyük nodüller daha yüksek malignite oranına sahip olmadığını göstermiştir. Bu nedenle, tüm büyük nodüller için yalnızca boyuta göre cerrahi eksizyon tavsiye etmek doğru değildir.

4 cm'den büyük nodüllerin İİAS ile değerlendirilmesinin hatalı olacağına ilişkin endişeler pek çok çalışmada raporlanan yalancı negatiflik oranlarına (% 13 – 17) dayandırılmaktadır.[7,8] Numune alma, işlem hataları olmak üzere, yorumlanması ve klinik korelasyonun dahil olduğu birçok faktör bunun olmasına katkı sağladığı tespit edilmiştir.[4,6] Bizde rutin uygulanan, US rehberliğinde tiroid nodüllerinin örnekleme hatasını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Biyopsi örneği işlem olan yerde önceden gösterilip, bununla birlikte sinoptik sistem kullanılarak yorumlama ile düşük yanlış negatiflik oranları ve deneyimli bir patolog tarafından inceleme ile güvenilir İİAS raporları çıkarılabilir.[6] Bu yöntem kullanılarak, bu çalışmada 16 malign nodülün dışında sadece bir hastada yanlış negatif sitoloji vardı ve geriye dönük bakıldığında benign sitoloji olan 118 hastada bir potansiyel malignite kaçırılmıştı.

Bir diğer çalışmada tiroid İİAS'inde yüksek yanlış negatiflik oranlarını açıklamak için ortaya konulmuştur. Bu diğer çalışmada örnekleme hatası olabileceği üzerinde durulmuştur çünkü büyük nodüllerde histolojik olarak homojenite olmayabilir ve büyük benign nodüller içinde kanser hücreleri olan malign bir ada birlikte bulunabilir.[8] Bu nedenle, benign sitoloji sonucu geççerliliği sık sık

sorgulanmaktadır. Bizim analize dayalı olarak benign nodüllerin çoğunluğu için benign sitoloji sonucu İİAS testi ile elde edildi ve bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0.001$). Bu çalışmadaki tüm hastalar için son histolojik tanı olduğu ve yanlış negatif sonucun sadece bir hastada bulunduğu göz önüne alındığında, İİAS'nin malign nodüllerin benign nodüllerden ayırımı için güvenilir bir test olduğunu büyük nodülleri değerlendirirken bile güvenle kullanılabileceğini düşünüyoruz. Daha önce başka araştırmacılar tarafından da belirtildiği gibi, bizde; doğru ince iğne aspirasyonlarının mevcut bulgularla desteklenmediğinde tüm nodülün histolojisini yansıtmadığını düşünüyoruz.[9]

Pinchot ve ark. son verilerinde, İİAS'nin 4 cm'den büyük tiroid nodülleri için hatalı olduğunu göstermiştir 4 cm 'den büyük tiroid nodülleri için tanısal lobektomi tavsiye etmişlerdir.[20] Bu çalışma bizim bulgularımızla doğrudan zıt gibi görünüyor; ancak, birkaç şaşırtıcı faktör onların sonuçlarının doğruluğunu etkilemiş olabilir. Onların çalışmasında İİAS tekniği standardize değildi, bir dizi hastaya el ile biyopsi yapılmıştı ve incelemelere aynı sitopatologun rutin katılımı söz konusu değildi. Ayrıca, örneklerin raporlarını deneyimli bir sitopatolog tarafından yorumlanmadığından değişken raporlar mevcuttu. Daha önce yayımlayarak ifade ettiğimiz gibi; İİAS'nin doğruluğunu US eşliğinde, örneğin yerinde değerlendirilmesi ve deneyimli bir sitopatologla ve sinoptik raporlama ile başardık.[6]Bunu Porterfield ve ark makalesi de doğrulandı. Onlarda US ve deneyimli sitopatolog tekniği birlikte kullandıklarında hem büyük hem de küçük tiroid nodülleri için İİAS'nin doğru olduğunu göstermişlerdir.[9]

Klinik pratikte, tiroid İİAS sonucu cerrahi karar verme sürecini etkileyen faktörlerden yalnızca biridir[10]. 4 cm 'den büyük tiroid nodülü olan hastalar için, semptomların varlığı, onların tiroid fonksiyonları ve ailede tiroid hastalığı ya da radyasyona maruz kalma öyküsü, seçilen son tedavi yolunu belirlemede yardımcı olabilir. Bu çalışmada, bası semptomları cerrahi istenmesinin en yaygın sebebiydi. Benign hastalığı olan hastaların % 45'i ve malign hastalığı olan hastaların % 69'unda, yutma güçlüğü, öksürük, guatr ya da varsa nodül boyutlarında artma ya da solunum güçlüğü gibi sıkıntılı semptomlar raporlandı. Bu çalışmada, geriye bakıldığında bir hastada yalancı negatif biyopsi mevcuttu, İİAS benign olarak raporlanmasına rağmen, önemli bir klinik faktör olan büyük guatrın bası semptomları ameliyat ile ilgili kararı etkiledi.

Pozitif İİAS sonucu ameliyat için sadece ikinci en sık gösterge değildi. Ama bu hasta grubunda altta yatan malignitenin ($P < 0.001$) en önemli göstergesi oldu. Aslında, bu çalışmada pozitif İİAS testi için olabirlik oranı 2.5 idi. Bu açıkça gösterir ki bir hasta da pozitif İİAS var ise onlar da yaklaşık 2.5 kat daha fazla malign vardı. Büyük tiroid nodülü olan hastaların cerrahi eksizyon talep oranı tamamen şaşırtıcı bir bulgu değildi ve bu seride % 13'dü. Kozmetik kaygılar ya da altta yatan malignite olasılığı

konusunda olan kalıcı anksiyete gibi semptomları geçirebilmek amacıyla cerrahi için altta yatan nedenler olabilir.

Bu alışma grubunda artan nodül boyutu ile artmış malignite oranları arasında ilişki olmamasına rağmen US takibinde zorluk mevcuttu. Büyük nodüllerin US ile doğru değerlendirilmeleri zordur, küçük nodüller gibi US'a dayalı sürekli takip için uygun olmayabilir. Ayrıca US takibini etkileyen diğer faktörlerde insan vücudunun yapısı, intratorasik nodüller ve posterior yerleşmiş nodüller olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmadaki bulgular büyük tiroid nodülünde tiroid kanseri sıklığı küçük nodüllerin oranı ile benzer olduğunu göstermektedir. Artan nodül boyutu ve malignite oranının artması arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Preoperatif İİAS düşük yanlış negatiflik oranı ile 4 cm'den büyük tiroid nodüllerinde altta yatan tiroid kanserini güvenle tespit edebilmektedir. Bu bulgular göz önüne alındığında, yazarların 4 cm'den büyük tiroid nodüllerine yaklaşımları değerirmiştir. Bazı durumlarda, bir tedavi seçeneği olarak sürekli takip önerilecek, 3-6 ay içinde tekrar biyopsi ve sonra klinik ve sonografik takip ve değeriklik varsa biyopsi tekrarını düşünmeyi tavsiye ediyoruz. Sonuçta, ancak, büyük tiroid nodülü olan hastaların anlamlı bir kısmına, muhtemelen büyüme ya da diğer hastaya özđü faktörler gibi, semptomları gidermek için cerrahi tavsiye edilecektir.

Sonuç olarak, büyük tiroid nodülleri (>4 cm) olan hastalarda tiroidektomi için diğer klinik göstergeler yoksa ve sitoloji benign nodül ise, biz cerrahi eksizyonunun malignite ekartasyonu için zorunlu olmadığını ve bazı durumlarda sürekli takibin uygun olduğuna inanıyoruz.

TABLÖLAR ;

Tablo 1 >4 CM 'DEN BÜYÜK TİROİD NODÜLÜ OLAN 223 HASTANIN DEMOGRAFİK BİLGİLERİ

DEĐİŐKENLER	BENİNG (n = 207)	MALİGN (n = 16)	P-değeri
YAŞ	54.3 _ 16.0	49.6 _ 14.9	0.26
CİNSİYET (kadın :erkek)	163:44	10:6	0.24
TİROİD NODÜL BOYUTU (cm)	5.2 _ 1.3	5.1 _ 1.3	0.85
SOLİTER NODÜL	95 (45.9%)	9 (56.3%)	0.42
MULTİNODÜLER GUATR	112 (54.1%)	7 (43.7%)	0.42
RADYASYONA MARUZİYET	5 (2.4%)	1 (6.3%)	0.73
AİLE ÖYKÜSÜ	55 (26.6%)	3 (18.8%)	0.72
ÖTİROİD	184 (88.9%)	16 (100%)	0.33
HİPERTİROİD	23 (11.1%)	0 (0%)	0.33

TABLO 2 Tiroid nodülü > 4 cm 'den olan 223 hastanın sinoptik sitoloji sonuçları

PREOPERATİF İİAS SONUCU	BENİGN (son histoloji)	MALİGN (son histoloji)
Sonucu olmayan	19	0
Non-diyagnostik	5	1
Benign	117	1
Folliküler/ Belirsiz	60	7
Şüpheli	6	0
Malign	-	7
TOPLAM	207	16

TABLO 3 - Tiroid nodülü > 4 cm ‘ den olan 204 hastanın cerrahi için endikasyonları

CERRAHİ ENDİKASYONLAR	BENİGN (n:118)	MALİGN (n:16)	P- değeri
Pozitif İİAS sonucu (malign , şüpheli yada folliküler /belirsiz)	71(%37.8)	15 (%93.8)	<0.001
Bası semptomları (baskı ,disfaji , büyüme , öksürük)	84 (%44.7)	11(%68.8)	0.06
Hipertiroidi	23 (%12.2)	0(%0)	0.23
Hasta isteği	30(%16.0)	0(%0)	0.14
Diğer (spesifik endikasyon olmayan)	7 (% 3.7)	1 (%6.3)	0.97

REFERANSLAR:

1. Bouvet M, Feldman JI, Gill GN *et al.* Surgical management of the thyroid nodule: patient selection based on the results of fine-needle aspiration cytology. *Laryngoscope* 1992; **102**: 1353–6.
2. Lansford CD, Teknos TN. Evaluation of the thyroid nodule. *Cancer Control* 2006; **13**: 1389–98.
3. Piromalli D, Martelli G, Del Prato I, Collini P, Pilotti S. The role of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodules: analysis of 795 consecutive cases. *J. Surg. Oncol.* 1992; **50**: 247–50.
4. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann. Intern. Med.* 1993; **118**: 282–9.
5. Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. *Oncologist* 2008; **13**: 105–12.
6. Tsan CJ, Serpell JW, Poh YY. The impact of synoptic cytology reporting on fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules. *ANZ J. Surg.* 2007; **77**: 991–5.
7. Meko JB, Norton JA. Large cystic/solid thyroid nodules: a potential false-negative fine-needle aspiration. *Surgery* 1995; **118**: 996–1004.
8. McCoy K, Jabbour N, Ogilvie JB, Ohori NP, Carty SE, Ogilvie JB. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery* 2007; **142**: 837–44.
9. Porterfield JR, Grant CS, Dean DS *et al.* Reliability of benign fine needle aspiration cytology of large thyroid nodules. *Surgery* 2008; **144**: 963–9.
10. Schlinkert RT, van Heerden JA, Goellner JR *et al.* Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is ‘suspicious for follicular neoplasm’. *Mayo Clin. Proc.* 1997; **72**: 913–6.
11. Chen H, Nichol TL, Zeiger MA *et al.* Hurthle cell neoplasm of the thyroid: are there factors predictive of malignancy? *Ann. Surg.* 1998; **227**: 542–6.
12. Yang GCH, Goldberg JD, Ye PX. Risk of malignancy in follicular neoplasms without nuclear atypia: statistical analysis of 397 thyroidectomies. *Endocr. Pract.* 2003; **9**: 510–6.
13. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N. Engl. J. Med.* 2004; **351**: 1764–71.
14. 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**: 3411–7.
15. Marqusee E, Benson CB, Frates MC *et al.* Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann. Intern. Med.* 2000; **133**: 696–700.
16. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A *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.
17. Raj MD, Grodski S, Martin S, Yeung M, Serpell JW. Role of fine-needle aspiration cytology in surgical management of thyroid cancer. *ANZ J. Surg.* 2010; **80**: 827–30.
18. Bahar G, Braslavsky D, Shpitzer T *et al.* The cytological and clinical value of the thyroid ‘follicular lesion’. *Am. J. Otolaryngol.* 2003; **24**: 217–20.
19. McHenry CR, Huh ES, Machekano RN. Is nodule size an independent predictor of thyroid malignancy? *Surgery* 2008; **142**: 1062–9.

20. Pinchot SN, Al-Wagih H, Schaefer S, Sippel R, Chen H. Accuracy of fine-needle aspiration biopsy for predicting neoplasm or carcinoma in thyroid nodules 4 cm or larger. *Arch. Surg.* 2009; **144**: 649–55.