

Received: 2004.11.05
Accepted: 2004.12.16
Published: 2004.12.27

Guzek pęcherzykowy tarczycy jako problem diagnostyczno-leczniczy

Follicular thyroid tumor as a diagnostic and therapeutic problem

Robert Król, Marek Heitzman, Jacek Pawlicki, Jacek Ziaja, Lech Cierpka

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Streszczenie

Guzki pęcherzykowe tarczycy występują dość często w populacji, jednak tylko niewielka ich część ma charakter złośliwy. Guzki pęcherzykowe są otorebkowane i zbudowane z komórek nabłonka pęcherzykowego. Gruczolaka od raka odróżnia atypia komórek, angioinwazyjność i możliwość przerzutów drogą naczyń krwionośnych, głównie do płuc i kości.

W diagnostyce guzka pęcherzykowego tarczycy główną rolę spełnia badanie patomorfologiczne materiału pooperacyjnego. W rozpoznaniu przed leczeniem operacyjnym duże znaczenie mają: badanie kliniczne, ultrasonograficzne (USG) i biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC).

Wybór sposobu postępowania u chorych z rozpoznaniem w BAC nowotworem pęcherzykowym budzi kontrowersje. Właściwie brak jest możliwości pewnego określenia przed operacją czy zmiana jest łagodna czy złośliwa. Wobec stosunkowo rzadkiego występowania raka tarczycy w ogólnej populacji, coraz więcej autorów skłania się ku decyzji o resekcji częściowej gruczołu tarczowego i ewentualnej radykalizacji w przypadku rozpoznania raka w badaniu histopatologicznym preparatu parafinowego.

Słowa kluczowe:

nowotwór pęcherzykowy • guzek tarczycy • rak pęcherzykowy tarczycy

Summary

Although the appearance of follicular thyroid tumors in the population is high, only a small part of them are malignant. Follicular tumors are built of follicular epithelial cells and are encapsulated. Cell atypia differentiates follicular adenoma from cancer. Follicular cancer is characterized by vascular invasion and causes metastases through blood vessels, mainly to lungs and bones.

In the diagnosis of follicular thyroid neoplasm, pathological examination of postoperative material plays a leading role. In diagnosis before surgical treatment, physical examination, ultrasound (USG), and fine needle aspiration biopsy (FNAB) are of great importance.

The choice of treatment in patients in which follicular neoplasm has been diagnosed by FNAB awakes controversies. In practice it is impossible to determine reliably before surgery whether the lesion is malignant or not. Because of the rare incidence of thyroid cancer in the general population, more and more authors tend to decide on partial resection of the thyroid gland and possible radicalization if cancer is diagnosed on paraffin specimen examination.

Key words:

follicular neoplasm • thyroid tumor • follicular thyroid cancer

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_58/6771.pdf**Word count:** 2129**Tables:** –**Figures:** –**References:** 32**Adres autora:** dr n. med. Robert Król, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej Śl. AM, ul. Francuska 20-24, 40-027 Katowice e-mail: robertk@hot.pl

WSTĘP

Guzki pęcherzykowe są otorebkowane i zbudowane z komórek nabłonka pęcherzykowego. Układ tyreocytów naśladuje prawidłową budowę tarczycy. Gruczolaka od raka odróżnia atypia komórek, naciekanie naczyń i możliwość przerzutów drogą naczyń krwionośnych, głównie do płuc i kości.

Częstość występowania palpacyjnie wyczuwalnych guzków tarczycy w populacji dorosłych waha się w granicach 4–7% [21,29] i jest w niewielkim stopniu zróżnicowana geograficznie: na przykład w Japonii wynosi 1,3–3,9% populacji, w Australii 5% [21], w Europie 5,1–6,5% [18].

Ocenia się, że za pomocą USG niebadalne palpacyjnie guzki tarczycy można wykryć u około ¼ ludzi w wieku 19–50 lat, a w badaniach autopsyjnych ich częstość jest jeszcze wyższa i sięga ponad 50% populacji [18,19,21,25]. U 50% spośród osób z palpacyjnie stwierdzonym pojedynczym guzkiem tarczycy, w badaniu USG wykrywa się dodatkowo inne guzki [21].

W porównaniu z przedstawionymi powyżej danymi rak tarczycy występuje stosunkowo rzadko [22,23,25,29]. Według Thorneycrofta i Osikowskiej-Loksztejn i wsp. zapada na niego 2,5/100000 osób rocznie [23,29]. Według Shermana rak tarczycy stanowi około 1% wykrywanych *de novo* nowotworów złośliwych, około 0,5% raków wśród mężczyzn i około 1,5% wśród kobiet [25].

Przeważającą większość raków tarczycy stanowią guzy wysoko zróżnicowane, o małej inwazyjności i dobrym rokowaniu.

Wysoko zróżnicowane raki tarczycy stanowią ponad 90% nowotworów złośliwych tego gruczołu [16,25], wywodzą się z komórek pęcherzyków tarczycy i mają histologiczny obraz raka brodawkowatego bądź pęcherzykowego.

Istnieją pewne rozbieżności, co do oceny przeżywalności chorych leczonych z powodu wysoko zróżnicowanego raka tarczycy. Lundgren i wsp. stwierdzili wyższą przeżywalność 5-letnią i odległą (okres 7–20 lat obserwacji) u chorych z rakiem brodawkowatym tarczycy w stosunku do pęcherzykowego [20]. Sherman ocenia ogólną przeżywalność chorych z powyższym rozpoznaniem na odpowiednio 98% dla raka brodawkowatego i 92% dla pęcherzykowego [25]. Nieco gorzej szanse na 10-letnie przeżycie chorych z rozpoznaniem wysoko zróżnicowanego raka tarczycy oceniają Mackenzie i Mortimer. Według tych autorów wynoszą one 80–95% [21], a rokowanie jest dobre nawet mimo stwierdzenia przerzutów do regionalnych węzłów

chłonnych (u 5–20% chorych), czy przerzutów odległych (10–15% chorych) [21].

Guzki tarczycy występują częściej u kobiet niż u mężczyzn [29], również częściej kobiety zapadają na raka tarczycy. Zależność ta jest szczególnie wyraźna w przypadku raka brodawkowatego [20]. Zależność od płci w przypadku raka pęcherzykowego jest dyskusyjna. Kim i wsp. [13] nie stwierdzają istotnej statystycznie różnicy pomiędzy zachorowalnością na raka pęcherzykowego tarczycy a płcią chorych, natomiast Lundgren i wsp. podają, że rak pęcherzykowy występuje nieco częściej u kobiet [20].

Większość guzków pęcherzykowych to zmiany łagodne – gruczolaki [16,22]. Rak pęcherzykowy stanowi około 19% wszystkich guzków pęcherzykowych według Zdona i wsp. [32] i 26% według Bahara i wsp. [3]. Yang i wsp. uważają, że ryzyko złośliwości w guzkach pęcherzykowych jest zależne od wielkości guzka, płci chorego, a także typu komórek formujących zmianę. W ich materiale ryzyko złośliwości wahało się od 0,31% u kobiet z guzkiem o średnicy poniżej 2,1 cm, do 29,5% u mężczyzn z guzkiem z komórek Hurlta większym od 2,1 cm [31]. Inni autorzy [13] nie stwierdzają wzrostu ryzyka złośliwości guzka pęcherzykowego proporcjonalnie do wielkości zmiany, ani typu komórek formujących guzka [31].

DIAGNOSTYKA

W diagnostyce nowotworów tarczycy najważniejszą rolę pełni badanie cytologiczne biopsji i badanie histopatologiczne materiału pooperacyjnego. W rozpoznaniu przed leczeniem operacyjnym podstawową rolę pełnią: badanie kliniczne, USG tarczycy i BAC guzka. Scyntygrafia, wobec niewielkiej swoistości i czułości, jest obecnie rzadziej wykorzystywana w diagnostyce przedoperacyjnej. Ma natomiast bardzo duże zastosowanie u chorych po całkowitym wycięciu tarczycy dla określania doszczętności zabiegu przy planowaniu leczenia uzupełniającego oraz przy podejrzeniu przerzutów odległych (scyntygrafia całego ciała). Istotne są również badania hormonalne w celu wykluczenia zaburzeń czynności tarczycy. Badaniem pomocniczym jest zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej i szyi w dwóch projekcjach dla stwierdzenia wola zastawkowego. Badaniem laryngologicznym można ocenić ruchomość fałdów głosowych. Rzadko wykorzystuje się tomografię komputerową szyi i górnego śródpiersia do oceny operacyjności dużych guzów (badanie TK bez kontrastu) [10].

USG szyi jest podstawowym badaniem obrazowym w diagnostyce guzków tarczycy. Należy je wykonać głowicą liniową o częstotliwości 7,5 MHz, choć dopuszczalne są

również głowice szerokopasmowe o zakresie częstotliwości 5–12,5 MHz. Każde badanie obejmuje określenie wymiarów i objętości pętów i cieśni tarczycy oraz jej struktury. Ocena obecności i liczby guzków oraz obecność powiększonych węzłów chłonnych. Każda zmiana ogniskowa stwierdzona w obrębie gruczołu wymaga pomiaru w przekroju poprzecznym i podłużnym, określenia dokładnej lokalizacji i echogeniczności oraz oceny granic i obecności zwapnień [27]. W rozpoznawaniu zmian ogniskowych tarczycy czułość badania USG sięga 96% przy swoistości 75% [27].

Podejmowano próby określenia typowego obrazu raka tarczycy w USG. Opisywano go jako guzek lity, hipoechogeniczny z nierównym rozkładem echa i z nieregularnymi ostrymi granicami [27]. Jednakże taki obraz występuje u około 25% przypadków nowotworu złośliwego. Nie ma więc obecnie możliwości jednoznacznego wnioskowania co do charakteru guza tarczycy na podstawie badania ultrasonograficznego [27].

Największą wartość w określaniu charakteru guzka tarczycy przed operacją ma BAC. W przypadku raka anaplastycznego, brodawkowatego, rdzeniastego i chłoniaka tarczycy możliwe jest jednoznaczne rozpoznanie rodzaju nowotworu na podstawie badania cytologicznego. Natomiast w nowotworach pochodzenia pęcherzykowego jest ono niewystarczające do odróżnienia gruczolaka od raka. Dokładne określenie typu histologicznego jest możliwe tylko w badaniu histopatologicznym metodą parafinową, dopiero po wycięciu tarczycy [3,10,13].

Do podstawowych kryteriów złośliwości nowotworów należą: zdolność do przerzutów, naciekanie tkanek i atypia komórkowa [26].

W odniesieniu do nowotworów pęcherzykowych tarczycy, wobec częstego naśladowania przez nie prawidłowej budowy gruczołu, ostatnie kryterium nie ma prawie żadnego zastosowania. Ujawnienie przerzutów odległych lub naciekania narządów szyi rozstrzyga wątpliwości. Gdy jednak nie udaje się stwierdzić przerzutów lub naciekania sąsiednich tkanek, niezbędne jest znalezienie innych wykładników złośliwości. Są to zatopy z komórek nowotworowych w świetle naczyń w guzie lub naciekanie torebki tarczycy przez komórki guza [26].

Analiza preparatu cytologicznego pod kątem tych kryteriów nie jest możliwa [8]. W opisach wyników BAC znalazło zastosowanie określenie „nowotwór pęcherzykowy” (neoplasma folliculare – NF), które nie zawiera rozróżnienia między gruczolakiem a rakiem pęcherzykowym. Pojęcie to wprowadzono do praktyki klinicznej na świecie około 30 lat temu. Obraz cytologiczny NF cechuje się następującymi elementami: obfитоścią materiału komórkowego rozmazu (aspiratu), brakiem lub bardzo skąpą ilością koloidu, monomorfizmem komórek nabłonka pęcherzykowego, niewykazujących specjalnego różnicowania, mnogością układów przestrzennych, będących odpowiednikami struktur drobnopęcherzykowych (tj. układów rozetkowych i sferoidalnych oraz uporządkowanych gniazd o strukturze syncytialnej), a także nieobecnością cech cytologicznych charakterystycznych dla raka brodawkowatego [26].

W wykrywaniu nowotworów tarczycy (łącznie raki i gruczolaki) czułość BAC wynosi 78,4%, a swoistość 98,2% [14]. W przypadku nowotworów pęcherzykowych wartości te są jednak wyraźnie niższe. W badaniu autorów [16] czułość BAC wyniosła tylko 40%. Dokładna interpretacja preparatu cytologicznego jest nieraz bardzo trudna. Problemem jest nie tylko rozróżnienie gruczolaka od raka pęcherzykowego. Niełatwe jest również odróżnienie w badaniu BAC gruczolaków pęcherzykowych od guzków hiperplastycznych. Nowotwór pęcherzykowy mogą naśladować też zmiany odczynowe mięszu tarczycy w przewlekłym zapaleniu [26]. Należy także wspomnieć o pęcherzykowym wariacie raka brodawkowatego. Jeśli w rozmazie nie uda się znaleźć atypowych jąder wskazujących na raka brodawkowatego, aspirat może wykazywać cechy sugerujące raczej guzki hiperplastyczne lub gruczolaki pęcherzykowe [24].

Poller i wsp. [24] oraz Bartollazzi [5] proponują, by analiza cytologiczna materiału z BAC była stosowana jako badanie wykluczające. Jeśli aspirat zawiera małe regularne niezłośliwe komórki epitelialne bez jądrowej i cytologicznej atypii oraz dużą ilość koloidu, należy go sklasyfikować jako łagodny. Badanie cytologiczne aspiratów z BAC powinno być używane przede wszystkim jako metoda diagnozowania zmian łagodnych tarczycy, a nie złośliwych. Przy takim diagnostycznym podejściu około 1/3 pacjentów z guzkami tarczycy może być wykluczona z dalszego planowania leczenia chirurgicznego, bez ryzyka przecenienia nowotworu złośliwego [5,24].

Doraźne śródoperacyjne badanie gruczołu tarczowego jest rzadko stosowane. Jego skuteczność zależy od wielu czynników, takich jak liczba guzków w mięszu tarczycy, właściwego wyboru materiału do badania, trudności technicznych z przygotowaniem świeżej tkanki i ograniczonego czasu badania. Efektem tego, po porównaniu wyników śród- i pooperacyjnych, jest duża liczba wyników fałszywie ujemnych. Dotyczy to przede wszystkim raków pęcherzykowych [12]. Badanie skrawków mrożonych rzadko pozwala na uwidocznienie nacieku torebki i naczyń krwionośnych, czyli podstawowych kryteriów złośliwości guza [2,8,32]. Stąd przydatność badania śródoperacyjnego w diagnostyce nowotworów pęcherzykowych jest wątpliwa [10]. Zdaniem Balocha i Livolsiego badanie śródoperacyjne guzków pęcherzykowych pozwala na rozpoznanie raka u 5% chorych [4]. W doniesieniu Chenga i wsp. u chorych z rozpoznaniem na podstawie BAC guzkiem pęcherzykowym, w badaniu skrawków mrożonych raka rozpoznano tylko w 6% przypadków, podczas gdy w ostatecznym badaniu parafinowym stwierdzono 16% raków [9].

W przypadku nowotworów pęcherzykowych żadne z przedoperacyjnych badań diagnostycznych nie daje dokładnych informacji o złośliwości guza. Dlatego decyzja o zakresie zabiegu operacyjnego musi uwzględniać to, że ostateczne różnicowanie między gruczolakiem a rakiem pęcherzykowym zostanie dokonane w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym [3,7].

LECZENIE

Postępowaniem z wyboru u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy jest leczenie operacyjne. Zgodnie z rekomendacjami Komitetu do spraw Epidemiologii, Diagnostyki

i Leczenia Raka Tarczycy chorzy ci poddawani są całkowitej resekcji gruczołu, poszerzonej o elektywne bądź selektywne usunięcie okolicznych węzłów chłonnych [10]. Mackenzie i Mortimer w przypadku raka pęcherzykowego tarczycy i raka brodawkowatego przekraczającego średnicę 1 cm zalecają całkowite usunięcie tarczycy oraz następową pooperacyjną ablację radiojodem [21].

Całkowita resekcja tarczycy w przypadku rozpoznanego raka jest metodą postępowania powszechnie uznawaną i zalecaną [10,16,21,25,32]. Istnieją jednak doniesienia, że zarówno w przypadku nowotworu pęcherzykowego, gdy nie jest określona jego złośliwość, jak i w przypadku zróżnicowanego raka tarczycy o minimalnym stopniu inwazyjności, wystarczające jest leczenie operacyjne polegające na usunięciu płata tarczycy po stronie guza wraz z cieśnią [2,11]. Haigh podkreśla jednak, iż w przypadku chorych z rozpoznaniem rakiem pęcherzykowym tarczycy o wysokim stopniu zaawansowania, u których istnieje duże ryzyko nawrotu choroby, operacją z wyboru jest całkowite usunięcie gruczołu [11].

Znacznie większe kontrowersje budzi wybór postępowania u chorych z rozpoznaniem w BAC nowotworem pęcherzykowym. Ze względu na opisane powyżej trudności diagnostyczne, właściwie uniemożliwiające pewne określenie przed operacją czy zmiana jest złośliwa, oraz stosunkowo rzadkie występowanie raka tarczycy w ogólnej populacji, część autorów opowiada się za operacjami oszczędzającymi. Thorneycroft [29] zaleca subtotalną resekcję tarczycy. Inni autorzy opowiadają się za postępowaniem jeszcze bardziej oszczędzającym. W Polsce rekomenduje się całkowite usunięcie płata tarczycy po stronie guza wraz z cieśnią [10,16]. Lawrence i Kaplan uważają, że lobektomia po stronie guza jest operacją wystarczającą, a w przypadku umiejscowienia guzka w cieśni proponują jedynie całkowitą resekcję cieśni [18].

Za operacjami jednostronnymi przemawia to, że z całkowitym usunięciem tarczycy wiąże się większe ryzyko powikłań pooperacyjnych (uszkodzenie nerwu/nerwów krtaniowych wstecznych, przypadkowe usunięcie przytarczyc) oraz konieczność stosowania substytucyjnego podawania hormonów tarczycy, często do końca życia [16]. W przypadkach, gdy w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym nie potwierdzi się podejrzenie raka, ryzyko to wydaje się niepotrzebne.

Uważa się, że ryzyko uszkodzenia nerwów krtaniowych wstecznych oraz niedoczynności przytarczyc wzrasta zależnie od rozległości zabiegu operacyjnego [16,28]. Istnieją jednak doniesienia, że całkowita resekcja tarczycy wykonywana przez doświadczony zespół chirurgów może być operacją bezpieczną [6]. Ryzyko jednostronnego trwałego porażenia nerwu krtaniowego wstecznego jest małe – w materiale Kotana i wsp. wynosiło 4% [15]. Kupferman

i wsp. oceniają, że w przypadku całkowitej resekcji tarczycy ryzyko uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego waha się w granicach 2–5%, a trwałej niedoczynności przytarczyc 8–15%, natomiast w częściowej resekcji ryzyko tych powikłań jest bliskie zeru [17]. O podobnie małym ryzyku powikłań w postaci jednostronnego trwałego porażenia nerwu krtaniowego wstecznego po subtotalnej operacji tarczycy donoszą al-Fakhri i wsp. W ich materiale dotyczyło to 0,014% chorych [1].

Kolejnym uzasadnieniem wykonywania operacji jednostronnych jest to, że współistnienie zmian w przeciwnym płacie jest w przypadku guzów pęcherzykowych rzadkie, w materiale autorów wynosiło 3,1% [16].

Jeżeli na podstawie pooperacyjnego badania histopatologicznego rozpoznany jest rak pęcherzykowy, wskazana jest reoperacja – całkowite wycięcie tarczycy. Powinna być ona wykonana, według rekomendacji Komitetu do spraw Epidemiologii, Diagnostyki i Leczenia Raka Tarczycy, w ciągu pierwszych 5–7 dni lub po 2–3 miesiącach od pierwotnej operacji [10]. W badaniach Włocha i wsp. [30] radykalizacji dokonywano powyżej 2 miesiąca, ze względu na złe warunki operacyjne w pierwszych tygodniach po pierwszym zabiegu. Włoch i wsp. porównali również powikłania po pierwotnej i wtórnej całkowitej resekcji tarczycy. Trwałe jednostronne porażenie nerwu krtaniowego wystąpiło u 0,7% pacjentów po pierwotnym i 3% po wtórnym wycięciu gruczołu. Obustronne porażenia nie obserwowano. Trwałą niedoczynność przytarczyc stwierdzano odpowiednio u 2 i 4% badanych. Włoch i wsp. wnioskuje, że choć liczba powikłań po wtórnej resekcji jest większa niż po pierwotnej, można tę operację uznać za względnie bezpieczną.

PODSUMOWANIE

Guzki pęcherzykowe tarczycy występują dość często, ale tylko niewielka ich część ma charakter złośliwy. Większość z tych raków ma stosunkowo dobre rokowanie.

W podejmowaniu decyzji o zakresie leczenia operacyjnego podstawowe znaczenie ma przedoperacyjne określenie charakteru zmiany. Nie jest to jednak możliwe w przypadku nowotworu pęcherzykowego. Dopiero w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym można odróżnić gruczolaka od raka pęcherzykowego. Stąd wynikają kontrowersje co do radykalności resekcji tarczycy w przypadku rozpoznania w BAC nowotworu pęcherzykowego. Coraz więcej autorów skłania się ku decyzji o resekcji częściowej i ewentualnej radykalizacji w przypadku rozpoznania raka w badaniu preparatu parafinowego. Przemawia za tym stosunkowo rzadkie występowanie raka pęcherzykowego, przy jednocześnie większym ryzyku powikłań po całkowitej resekcji tarczycy w stosunku do zabiegów mniej radykalnych.

PIŚMIENICTWO

[1] al-Fakhri N., Schwartz A., Runkel N., Buhr H.J.: Rate of complications with systematic exposure of the recurrent laryngeal nerve and parathyroid glands in operations for benign thyroid gland diseases. *Zentralbl. Chir.*, 1998; 123: 21–24

[2] Anderson C.E., McLaren K.M.: Best practice in thyroid pathology. *J. Clin. Pathol.*, 2003; 56: 401–405

[3] Bahar G., Braslavsky D., Shpitzer T., Feinmesser R., Avidan S., Popovtzer A., Karl S.: The cytological and clinical value of thyroid "follicular lesion". *Am. J. Otolaryngol.*, 2003; 24: 217–220

- [4] Baloch Z.W., Livolsi V.A.: Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2002; 117: 143–150
- [5] Bartolazzi A.: Improving accuracy of cytology for nodular thyroid lesions. *Lancet.*, 2000; 355: 1661–1662
- [6] Bron L.P., O'Brien C.J.: Total thyroidectomy for clinically benign disease of the thyroid gland. *Br. J. Surg.*, 2004; 91: 569–574
- [7] Brzeźniński J., Narebski J.: Badanie cytologiczne, śródoperacyjne badanie histopatologiczne a radykalność zabiegu operacyjnego gruczołu tarczowego. *Endokrynol. Pol. – Polish. J. Endocrinol.*, 1996; 47: 125–128
- [8] Cetin B., Asian S., Hatiboglu C., Babacan B., Onder A., Celik A., Cetin A.: Frozen section in thyroid surgery: is it a necessity? *Can. J. Surg.*, 2004; 47: 29–33
- [9] Cheng M.S., Morgan J.L., Serpell J.W.: Does frozen section have a role in the intraoperative management of thyroid nodules? *J. Surg.*, 2002; 72: 570–572
- [10] Diagnostyka i leczenie nowotworów złośliwych tarczycy. Rekomendacje Komitetu Naukowego II Konferencji Naukowej „Rak tarczycy 2000”. *Med. Prakt.-Chir.*, 2001; 35–36: 57–72
- [11] Haigh P.I.: Follicular thyroid carcinoma. *Curr. Tret. Options Oncol.*, 2002; 3: 349–354
- [12] Hawasli A., Rizzo P., Khoury H., Mc Caffrey J.L.: Can fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodule help in determining the extent of surgery in follicular and Hürthle cell neoplasm at a community teaching institution? *Am. Surg.*, 2002; 68: 907–910
- [13] Kim E.S., Nam-Goong I.S., Gong G., Hong S.J., Kim W.B., Shong Y.K.: Postoperative findings and risk for malignancy in thyroid nodules with cytological diagnosis of the so-called “follicular neoplasm”. *Korean. J. Intern. Med.*, 2003; 18: 94–97
- [14] Ko H.M., Jhu I.K., Yang S.H., Lee J.H., Nam J.H., Juhng S.W., Choi C.: Clinicopathologic analysis of fine needle aspiration cytology of the thyroid. A review of 1,613 cases and correlation with histopathologic diagnoses. *Acta. Cytol.*, 2003; 47: 727–732
- [15] Kotan C., Kosem M., Algun E., Ayakta H., Sonmez R., Soylemez O.: Influence of the refinement of surgical technique and experience on the rate of complications after total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Acta. Chir. Belg.*, 2003; 103: 278–281
- [16] Król R., Cierpka L., Ziąja J., Pawlicki J., Heitzman M., Ilski A., Kajor M.: Diagnostyka i leczenie nowotworów pęcherzykowych tarczycy. *Chir. Pol.*, 2003; 5: 213–220
- [17] Kupferman M.E., Mandel S.J., DiDonato L., Wolf P., Weber R.S.: Safety of completion thyroidectomy following unilateral lobectomy for well-differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope.*, 2002; 112: 1209–1212
- [18] Lawrence W. Jr, Kaplan B.J.: Diagnosis and management of patients with thyroid nodules. *J. Surg. Oncol.*, 2002; 80: 157–170
- [19] Leenhardt L., Hejblum G., Franc B., Fediaevsky L.D., Delbot T., Le Guillouziec D., Menegaux F., Guillausseau C., Hoang C., Turpin G., Aurengo A.: Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84: 24–28
- [20] Lundgren C.I., Hall P., Ekblom A., Frisell J., Zedenius J., Dickman P.W.: Incidence and survival of Swedish patients with differentiated thyroid cancer. *Int. J. Cancer.*, 2003; 106: 569–573
- [21] Mackenzie E.J., Mortimer R.H.: Thyroid nodules and thyroid cancer. *Med. J. Aust.*, 2004; 180: 242–247
- [22] Nabriski D., Ness-Abramof R., Brosh T.O., Konen O., Shapiro M.S., Shenkman L.: Clinical relevance of non-palpable thyroid nodules as assessed by ultrasound guided fine needle aspiration biopsy. *J. Endocrinol. Invest.*, 2003; 26: 61–64
- [23] Osikowska-Loksztejn M., Chojnowski K., Grzesiuk W., Nauman J.: Diagnosis and treatment of differentiated thyroid carcinomas; how far we are from own and international standards. *Endokrynol. Pol. – Polish. J. Endocrinol.*, 1998; 49: 323–331
- [24] Poller D.N., Ibrahim A.K., Cummings M.H., Mikel J.J., Boote D., Perry M.: Fine-needle aspiration of the thyroid. *Cancer.*, 2000; 90: 239–244
- [25] Sherman S.I.: Thyroid carcinoma. *Lancet.*, 2003; 361: 501–511
- [26] Sygut J.: Nowotwór pęcherzykowy tarczycy. *Endokrynol. Pol. – Polish. J. Endocrinol.*, 1996; 47: 73–78
- [27] Szybiński P., Nowak W.: Rak tarczycy – współczesne zasady diagnostyki i leczenia. *Przegl. Lek.*, 2001; 58: 809–813
- [28] Thomush O., Sekulla C., Dralle H.: Is primary total thyroidectomy justified in benign multifocal goiter? Results of prospective quality assurance study of 45 hospitals offering different levels of care. *Chirurg.*, 2003; 74: 437–443
- [29] Thorncroft I.H.: Thyroid cancer. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2002; 45: 879–883
- [30] Włoch J., Sacher A.: Ocena doszczędności operacji i ryzyka powikłań radykalnego leczenia operacyjnego chorych na zróżnicowanego raka tarczycy. *Pol. Przegl. Chir.*, 1996; 68: 1115–1121
- [31] Yang G.C., Golberg J.D., Ye P.X.: Risk of malignancy in follicular neoplasm without nuclear atypia: statistical analysis of 397 thyroidectomies. *Endocr. Pract.*, 2003; 9: 510–516
- [32] Zdon M.J., Fredland A. J., Zaret P. H.: Follicular neoplasm of the thyroid: predictors of malignancy? *Am. Surg.*, 2001; 67: 880–884