

İnsidental Tiroid Karsinomlarında Prediktif Faktörler: Retrospektif Bir Çalışma

Predictive Factors in Incidental Thyroid Carcinoma: A Retrospective Study

Orhan Üreyen 

Demet Alay 

Hüseyin Fenercioğlu 

Rafet Güneş Öztürk 

Zehra Hilal Adıbelli 

Enver İlhan 

Öz

Amaç: İnsidental tiroid karsinomu son yıllarda artış göstermekte ancak bu artışa rağmen bu olguların saptanması için henüz belirlenmiş spesifik özellikler ortaya konamamıştır. Çalışmamızda insidental tiroid kanseri için spesifik özellik olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç: Benign ya da malign nodüler guatr nedeniyle tiroidektomi uygulanan olgular 3 gruba ayrıldı. Grup I: Klinik ve radyolojik olan malignite riski olmayan ancak semptomları nedeniyle ameliyat edilip ameliyat histopatolojisi benign gelenler; Grup II: Klinik ve radyolojik olarak malignite düşünülmeyp semptomları nedeniyle ameliyat edilip ameliyat histopatolojisinde malignite görülenler (İnsidental grup), grup III: preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB)'si malign ya da kuşkulu olup malignite tanısı/ön tanısıyla ameliyat edilip tiroidektomi histopatolojisi malign gelenler olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Ek olarak grup I ve grup II'ye ameliyat öncesi radyolojik olarak en riskli nodülden İİAB yapıldı ve İİAB sonucu benign sitoloji idi.

Bulgular: Grup I'de 51 (%51), Grup II'de 16 (%16) ve Grup III'de ise 33 (%33) olgu mevcuttu. Grup II ile grup I ve grup III yaş ortalaması açısından fark yoktu ($p>0.05$). Cinsiyet açısından Grup II ile Grup III arasında farklılık görüldü ($p=0.025$). Ultrasonografi bulgularına göre nodül çapının 20 mm'nin üzerinde olup olmaması Grup II ve Grup III arasında ilişkili bulundu ($p=0.005$).

Sonuç: İki cm üzeri birden çok tiroid nodülü olan özellikle erkek olgularda sadece malignite potansiyeli olan nodülden değil aynı zamanda diğer nodüllerden de biyopsi yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: insidental, tiroid karsinomu, ince iğne aspirasyon biyopsisi, nodüler guatr, ultrasonografi

ABSTRACT

Introduction: The incidence of incidental thyroid carcinoma has increased in recent years but despite of that, no specific features has been established for prediction of these cases. In this study, we aimed to investigate whether there are specific features for incidental thyroid cancer.

Methods: Patients who underwent thyroidectomy for nodular goiters due to benign or malignant indications were divided into 3 groups. Groups were classified as Group I: Patients without any clinical and radiological evidence of cancer risk, but operated due to their symptoms, and histopathological examination of their surgical specimens was reported as benign lesion; Group II: Patients whose clinically and radiological examination did not suggest any risk of cancer, and operated due to their symptoms, and histopathologic examination of their surgical specimens revealed the presence of malignancy (incidental group); Group III: Patients whose FNAB was reported as malignant/suspicious, thus operated with the diagnosis/prediagnosis of malignancy, and their thyroid histopathology was reported as malignant. In addition, in Groups I and II FNAB done from nodule with highest risk of malignancy potential before surgery, and the outcome of FNAB was reported as benign cytology.

Results: There were 51 cases (51%) in Group I, 16 (16%) in Group II and 33 (33%) in Group III. There was no difference in average age between Group II and Group I and Group III ($p>0.05$). There was a difference in sex between Groups II and III ($p=0.025$). According to ultrasonographic findings whether nodule diameter was greater than 20 mm was correlated between Group II and Group III ($p=0.005$).

Conclusion: In especially male patient with multiple thyroid nodules over two centimeters, biopsy should be done not only from nodule with malignancy potential but also from other nodules.

Keywords: incidental, thyroid carcinoma, fine needle aspiration biopsy, nodular goiter, ultrasonography

Alındığı tarih: 26.07.2018

Kabul tarihi: 21.01.2019

Yayın tarihi: 31.01.2019

Orhan Üreyen

SBÜ. İzmir Bozyaka EAH

Genel Cerrahi Kliniği

İzmir - Türkiye

 drureyen@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-7820-9088

D. Alay 0000-0001-7187-5830

H. Fenercioğlu 0000-0002-3608-1135

E. İlhan 0000-0003-3212-9709

SBÜ. İzmir Bozyaka EAH

Genel Cerrahi Kliniği

İzmir - Türkiye

R. G. Öztürk 0000-0002-6252-5668

SBÜ. İzmir Bozyaka EAH

Tıbbi Patoloji Kliniği

İzmir - Türkiye

Z. H. Adıbelli 0000-0001-9265-8114

SBÜ. İzmir Bozyaka EAH

Radyoloji Kliniği

İzmir - Türkiye

GİRİŞ

Tiroid nodülleri en sık cerrahi girişim gerektiren endokrin hastalıktır. Multinodüler guatrli olguların tiroidektomi materyalinde rastlantısal tiroid kanseri %3-16.6 oranında görülmektedir ^(1,2). Bununla beraber, son yıllarda benign nedenler ile ameliyat edilen hastalarda kanser insidansının arttığı bildirilmiştir ⁽³⁾. Henüz tiroid nodülünde kanser riskini doğru şekilde tahmin edebilen bir görüntüleme yöntemi yoktur ve en sık kullanılan tanı yöntemlerinden olan ultrasonografinin bulgularından hiçbirisi tiroid kanserini saptamada %100 doğruluğa sahip değildir ⁽⁴⁾.

Tiroid kanserinin preoperatif tanısı genellikle İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) ile konmaktadır ^(5,6). Ancak, nodül çapının büyük olması durumunda İİAB'nin güvenilirliği ile ilgili eksiklikler mevcuttur. Birincisi 4 cm üzerindeki nodüllerde İİAB'nin yanlış negatif sonuçlanabileceği, ikincisi multinodül varlığında tanı koymanın zorlaştığıdır. Epidemiyolojik çalışmalarda multinodüler guatrli olgularda İTK'nin daha fazla görüldüğü belirtilmektedir. Bu nedenle multinodüler guatrli olgularda İİAB kullanımının güvenilirliği tartışmalıdır. Retrosternal guatrli olgular da ayrı bir endişe kaynağıdır ⁽⁷⁾.

Son yıllarda gözlenme oranı artan İTK olgularının preoperatif dönemde saptanabilmesi için kanıtlanmış spesifik belirteçler henüz saptanamamıştır ⁽⁴⁾. Bu çalışmamızda tiroidektomi uygulanan olgularda, insidental olarak tiroid karsinomu ile ilişkili olabilecek faktörleri araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, Haziran 2013-Ağustos 2017 tarihlerinde tiroidektomi yapılan 156 olgunun verileri retrospektif olarak irdelendi. Çalışma koşullarını sağlayan 18-85 yaş aralığındaki nodüler guatrli 100 olgu dâhil edildi. Olgular üç gruba ayrıldı. Grup I: Klinik ve radyolojik olarak malignite riski olmayan ancak semptomları nedeniyle ameliyat edilip ameliyat histopatolojisi benign gelenler; Grup II: Klinik ve radyolojik

olarak malignite düşünülmeyp semptomları nedeniyle ameliyat edilip ameliyat histopatolojisinde malignite görülenler (İnsidental grup), Grup III: preoperatif İİAB'si malign ya da kuşkulu olup, malignite ön tanısıyla ameliyat edilip tiroidektomi histopatolojisi malign gelenler olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Ayrıca Grup I ve Grup II'ye ameliyat öncesi radyolojik olarak en riskli nodülden İİAB yapıldı ve İİAB sonucunda benign sitolojiye sahip olanlar çalışmaya alındı. Veriler olguların yaşı, cinsiyeti, nodülün radyolojik olarak solid, kistik ya da semisolid olması, nodüllerde kalsifikasyon durumu, toplam nodül sayısı, biyopsi yapılan nodülün çapı, olguların ötiroid olup olmaması yönünden karşılaştırıldı. Tiroidektomi spesmenleri papiller karsinom ve diğer tiroid karsinom tiplerine göre analiz edildi. Preoperatif lenf nodu metastazı olan olgulara aynı taraf santral+lateral boyun diseksiyonu, peroperatif santral lenf nodu metastazı saptanan olgulara aynı taraf santral boyun diseksiyonu uygulandı. Verilerin tamamına ulaşamayan olgular, İİAB'si benign olup, klinik ya da radyolojik olarak malignite riski olan olgular, dış merkezde tiroidektomi yapıp tarafımızca tamamlayıcı tiroidektomisi yapılan olgular, ve nüks olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'undan onay alındı (Karar tarihi: 11.10.2017-No. 6). Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hasta onamı alınmadı. Değişkenler SPSS 21.0 (IBM Corporation, Armonk, New York) programı ile analiz edildi. Verilerin dağılımının belirlenmesinde Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Bağımsız iki grup Independent-Samples T testi ve Mann-Whitney U testleri ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler Pearson Chi-Square ve Fisher Exact testleri ile karşılaştırıldı. Değişkenler %95 güven aralığında incelendi. p<0.05 anlamlı olarak ele alındı.

SONUÇ

Yüz elli altı tiroidektomi olgusunun sonuçları irdelendiğinde, %77'si kadın, %23'ü erkek, toplam 100 olgu çalışmaya dâhil edildi. Ortanca yaş 48 (22-84) idi. Grup I ve II'deki olguların ameliyat edilme nedenleri;

38 olguda nodülde boyut artışı, 6 olguda kozmetik nedenler, 14 olguda bası semptomları, 9 olguda diğer nedenler idi. Otuz üç olguya (Grup I: 19, Grup II: 5 ve Grup III: 9 olgu) tek taraflı, 67 olguya (Grup I: 32, Grup II: 11 ve Grup III: 24 olgu) total tiroidektomi uygulandı. Total tiroidektomi uygulanan olgulardan Grup II'den yalnızca bir olguya santral+lateral boyun diseksiyonu uygulanırken, Grup III'den beş olguya santral+lateral boyun diseksiyonu ve bir olguya yalnızca santral boyun diseksiyonu uygulandı. Grup II'de tek taraflı tiroidektomi yapıldı sonrasında papiller makrokarsinom saptanan üç olguya, Grup III'de ise tek taraflı tiroidektomi yapıldı sonrasında papiller makrokarsinom saptanan 6 olguya karşı loba tamamlayıcı tiroidektomi uygulandı. Grup I'de 51 (%51), Grup II'de 16 (%16) ve Grup III'te ise 33 (%33) olgu mevcuttu. Grup II'nin Grup I ve Grup III ile yaş ortalaması açısından farkı yoktu ($p>0.05$). Cinsiyet açısından Grup II ile Grup III arasında farklılık görüldü ($p=0.025$) (Tablo 1). Tiroid kanserinin majör nodülden kaynaklanıp kaynaklanmadığına göre yapılan analizde Grup III'ün %96'sı, Grup II'nin %21.4'ü İİAB yapılan nodülden ve aralarında anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.0001$) (Tablo 2). Olguların tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırmasında, insidental Grup ile diğer gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Ultrasonografi bulgularına göre nodül çapının 20 mm

Tablo 1. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı.

Grup	I	II	III	Gruplar arası P değeri	
				I ve II	II ve III
Yaş (ort±sd)	49±13	44±11	44±14	0.181	0.949
Cinsiyet				0.202	0.025
Erkek n (%)	12 (23.5)	7 (43.7)	4 (12.1)		
Kadın n (%)	39 (76.5)	9 (56.3)	29 (87.9)		

Kısaltmalar; ort: ortalama, sd: standart sapma, n: olgu sayısı

Tablo 2. Tümör çapı, mikrokalsifikasyon ve İİAB yapılan nodül ile malign nodül karşılaştırılması.

		Grup II	Grup III	P değeri
İİAB yapılan nodül-tümör saptanan nodül ilişkisi	Var n (%)	3 (21.4)	22 (95.7)	0.0001
	Yok n (%)	11 (78.6)	1 (4.3)	
Bilinmeyen (istatistik dışı bırakıldı)		2	10	
Tümör Çapı (mm) (ort±sd)		13.0±9.8	18.8±15.5	0.179
Mikrokarsinom (var) n (%)		8 (50.0)	10 (30.3)	0.180
Makrokarsinom (var) n (%)		8 (50.0)	23 (69.7)	

Kısaltmalar; İİAB: ince iğne biyopsisi, ort: ortalama, sd: standart sapma, n: olgu sayısı

ve üzerinde olması açısından, Grup II ve Grup III arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.005$). Grup II'nin %87.5'i, Grup III'ün ise %45.5'i 21 mm ve üzerinde idi. Operasyonda çıkarılan piyesin nihai histopatoloji sonucunda 2 cm ve üzerinde nodülü olan toplam 70

Tablo 3. Tiroid nodülün ultrasonografi bulgularına göre gruplar arası karşılaştırılması.

							Gruplar arası P değeri			
	Grup I			Grup II			Grup III		I-II	II-III
Nodül tipi n (%)	Solid 23 (45)	Kistik 7 (14)	Mix 21 (41)	Solid 10 (63)	Kistik 2 (12)	Mix 4 (25)	Solid 19 (61)	Mix 12 (39)	0.446	0.738
Nodül sayısı n (%)	Tek 8 (15)	Birden çok 43 (85)		Tek 5 (31)	Birden çok 11 (69)		Tek 9 (27)	Birden çok 24 (73)	0.274	0.773
Nodülde Kalsifikasyon n (%)	Var 11 (21.6)	Yok 40 (78.4)		Var 2 (12.5)	Yok 14 (87.5)		Var 11 (33)	Yok 22 (67)	0.718	0.174
Nodül çapı 0-20 mm (%)	10 (19.6)			2 (12.5)			18 (54.5)		0.716	0.005
≥21 mm (%)	41 (80.4)			14 (87.5)			15 (45.5)			

Kısaltmalar; n: olgu sayısı

olgunun 29 (%40)'unda malignite görüldü. Nodülün tipi, nodülün sayısı, nodülde kalsifikasyon varlığı ve nodülün çapı ile İTK ilişkisi saptanmadı (p değerleri >0.05). Grup II ve Grup III'ün tümör çapları sırasıyla 13.0±9.8 ve 18.8±15.5 idi (p>0.05) (Tablo 3). Grup II'de 5 (%31) olgu tümör bilateral idi ve 8 (%50) olguda tümör çapı 1 cm altında (mikrokarsinom) idi. Grup II ve Grup III'teki olgularda 3 olgu dışındaki tüm olgular papiller karsinom morfolojisinde idi. Grup II'de iki, Grup III'te bir olgu foliküler karsinom idi.

TARTIŞMA

Tiroid nodüllerinde malignite insidansı %9-13 arasında değişmektedir. Tiroid karsinomlarının mortalite oranı %10'un altındadır ve en sık görülen alt tipi %85-90 ile papiller karsinomdur ⁽⁴⁾. Çalışmamızda da, literatür ile uyumlu olarak papiller karsinom en sık görülen alt tip idi ^(2,8,9). İnsidental tiroid nodülleri ile yapılan bir çalışmada, bu tümörlerin çapının genel olarak 1 cm'den küçük olduğunu, 1 cm'den büyük tümörlerin aslında insidental gruba girmeyeceğini ve bunun ancak rastlantısal olarak saptanabileceğini belirtmektedirler ⁽¹⁰⁾. Yüz dört olgulu bir İTK serisinde olguların %59'unda tümör çapı 1 cm altında saptanmıştır ⁽²⁾. Bizim çalışmamızda da, İTK'nin çok büyük kısmının İİAB yapılmayan nodüllerden kaynaklandığını gördük. İİAB yapılan nodülde malignite saptanma oranı %21 ve olguların yarısında mikrokarsinom saptanmıştır.

İto ve ark. ⁽¹¹⁾ İTK'lerin tamamen benign davranışlar sergileyeceği, lokal ya da uzak lenf nodu metastazı ve uzak metastaz yapmayacağını savunsalar da, aksine bazı çalışmalarda tümörün çapı 1 cm'den daha küçük olduğunda bile tanı anında lenf nodu yada uzak organ metastazı olabileceği savunulmaktadır ^(5,12). Vasileiadis ve ark. ⁽⁸⁾ 339 olgulu serilerinde, klinik olarak malignite düşünülen papiller karsinomların %33.3'ünde, klinik olarak maligniteden şüphelenilmeyen grupta ise %4.7 oranında boyunda lenf nodu metastazı saptanmıştır. Çalışmamızda da, literatürle uyumlu olarak İTK grubunda yalnızca bir olguda (%6.2) boyunda lenf nodu metastazı saptanmış ve ikinci ameliyat ile olguya santral+lateral boyun disk-

siyonu uygulanmıştır.

Literatürde çok farklı İTK oranları verilmektedir. Smith ve ark. ⁽¹³⁾ çok merkezli 1.523 olgulu serilerinde, İTK oranını %15.6, Miccoli ve ark. ⁽²⁾ serilerinde, %10.4, Kaliszewski ve ark. ⁽⁴⁾ ise % 31.9 olarak bildirmişlerdir.

Farklı çalışmalarda, İTK ile ilişkili faktörler araştırılmış olup, Smith ve ark. ⁽¹³⁾ çalışmasında, nodüler tiroidler, erkekler ve genç hastalar İTK'ya daha yatkın bulunmuştur. Campbell ve ark. ⁽¹⁰⁾ multivaryans analizinde yalnızca erkek cinsiyet İTK için risk faktörü olarak belirtilmiştir. Bir başka çalışmada, yaş, cinsiyet ve histolojik tip İTK ile ilişkili bulunmazken, multinodüler guatrli olgular İTK ile ilişkili bulunmuştur. Soliter nodül varlığında İTK rastlanma olasılığının pek olmayacağı vurgulanmıştır ⁽⁴⁾. Benzer bir diğer çalışmada, multinodüler guatrli olgularda iğne biyopsisinin yalnızca dominant nodülden değil, multiple nodülden alınması gerektiği vurgulanmıştır ⁽²⁾. Serimizde, malignite saptanan olgular cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, erkek olguların %64'ü, kadınların ise %24'ü insidental grupta idi. Çalışmamızda, erkek cinsiyet risk faktörü olarak saptandı. Ayrıca tiroid karsinomları genel olarak çalışmamızdaki gibi kadınlarda daha yüksek oranda görülmektedir ⁽¹⁴⁾.

Multinodüler guatrli malignite oranını saptamada İİAB en temel kullanılan tanı yöntemidir. Ancak İİAB ile klinik her zaman uyuşmayabilir. İİAB'nin yanlış negatiflik vermesi çoğunlukla multinodüler guatrli olgularda görülmektedir. Soliter nodüllerde İİAB güvenilirliği oldukça yüksektir ⁽¹⁵⁾. Çalışmamızda da, literatürle uyumlu olarak insidental grubun %79'unda İİAB yapılan nodül dışındaki başka bir nodülden kanser saptandı.

Lin ve ark. ⁽¹⁶⁾ papiller tiroid karsinomlu 1.676 olguyu analiz ettikleri çalışmalarında, İTK sağkalımlarının kusursuz olduğu bu nedenle bu olgulara tamamlama tiroidektomisinin gerekmediği sonucunu vurgulamışlardır. Literatür araştırmamızda insidental tiroid karsinomlarında tamamlama tiroidektomisi için tümör

boyutu belirten verilere rastlanmamıştır. Son yıllarda, tiroid karsinomlarında 4 cm.ye kadar olan tümörlerde lobektominin yeterli olduğu savunulmaktadır⁽¹⁷⁾. Benzer şekilde, Adam ve ark.⁽¹⁸⁾ 61.775 olguluk seriyi analiz ettikleri çalışmalarında, 1-4 cm.lik düşük risk özellikli olgularda total tiroidektominin avantajlı olmadığı görülmüştür. Serimizde, İTK grubunda yalnızca %19 olguda karşı loba tamamlayıcı tiroidektomi gerekti.

Çalışmamızın retrospektif olması ve olgu sayısının az olması en önemli kısıtlılıklarımızdı. Bunun yanı sıra İİAB sonucu benign olan tüm olgulara tiroidektomi uygulanmadığı ve olguların uzun dönem takibi olmadığı için bu çalışmada, İİAB'nin güvenilirliği ile ilgili şu an için yorum yapılamamıştır.

Sonuç olarak, İTK olgularında erkek cinsiyet daha fazla görüldü. Multinodüler guatrli olgularda iki cm ve üzerinde nodülü var ise ultrasonografiye göre en riskli nodül haricindeki diğer nodüllerden de olası tiroid karsinomu için biyopsi yapılmalıdır.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Finansal destek yoktur.

KAYNAKLAR

1. Arslan K, Eryılmaz MA, Eroğlu C, Karahan Ö. Total tiroidektomi uygulanan benign tiroid hastalıklı olgularda rastlantısal tiroid kanseri riski. Genel Tıp Derg. 2010;20(1):19-22.
2. Miccoli P, Minuto MN, Galleri D, et al. Incidental thyroid carcinoma in a large series of consecutive patients operated on for benign thyroid disease. ANZ Journal of Surgery. 2006;76(3):123-6. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2006.03667.x>
3. Costamagna D, Pagano L, Caputo M, Leutner M, Mercalli F, Alonzo A. Incidental cancer in patients surgically treated for benign thyroid disease. Our experience at a single institution. G Chir. 2013;33(1/2):21-6.
4. Kaliszewski K, Diakowska D, Strutyńska-Karpińska M, Wojtczak B, Domosławski P, Balcerzak W. Clinical and histopathological characteristics of patients with incidental and non incidental thyroid cancer. Archives of Medical Science. 2017;13(2):390-5. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59579>
5. Maturo A, Tromba L, De Anna L, et al. Incidental thyroid carcinomas. A retrospective study. G Chir. 2017;38(2):94-101. <https://doi.org/10.11138/gchir/2017.38.2.094>
6. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroidcyto pathology. Am J Clin Pathol. 2009;132(5):658-65. <https://doi.org/10.1309/AJCPHLMWMI3JV4LA>
7. Mekeel M, Gilshtein H, Al-Kurd A, Bishara B, Krausz MM, Freund HR. Negative Fine-Needle Aspiration in Patients with Goiter: Should We Doubt It? World Journal of Surgery. 2016;40(1):124-8. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3216-0>
8. Vasileiadis I, Karatzas T, Vasileiadis D, et al. Clinical and pathological characteristics of incidental and non incidental papillary thyroid microcarcinoma in 339 patients. Head&Neck. 2014;36(4):564-70. <https://doi.org/10.1002/hed.23333>
9. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbutto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(8):3713-20. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031982>
10. Campbell MJ, Seib CD, Candell L, et al. The under estimated risk of cancer in patients with multinodular goiters after a benign fine needle aspiration. World J Surg. 2015;39(3):695-700. <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2854-y>
11. Ito Y, Urano T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. Thyroid. 2003;13(4):381-7. <https://doi.org/10.1089/105072503321669875>
12. Chow SM, Law SC, Au SK, et al. Changes in clinical presentation, management and outcome in 1348 patients with differentiated thyroid carcinoma: experience in a single institute in Hong Kong, 1960-2000. Clin Oncol. 2003;15(6):329-36. [https://doi.org/10.1016/S0936-6555\(03\)00066-9](https://doi.org/10.1016/S0936-6555(03)00066-9)
13. Smith JJ, Chen X, Schneider DF, et al. Cancer after thyroidectomy: a multi-institutional experience with 1,523 patients. Journal of the American College of Surgeons. 2013;216(4):571-7. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.022>
14. Qin H, Kun W, Fuchen L, Et al. Epidemiological characteristics of thyroid nodules and risk factors for malignant nodules: a retrospective study from 6304 surgical cases. Chin Med J. 2014;127(2):2286-92.
15. Kaliszewski K, Diakowska D, Wojtczak B, et al. Fine-needle aspiration biopsy as a preoperative procedure in patients with malignancy in solitary and multiple thyroid nodules. PLoSone. 2016;11(1):e0146883.

- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146883>
16. Lin JD, Kuo SF, Chao TC, Hsueh C. Incidental and Nonincidental Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2008;15(8):2287-92. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-9958-2>
 17. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016; 26(1):1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
 18. Adam MA, Pura J, Gu L, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg*. 2014;260(4):601-15. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000925>