Ulusal Cerrahi Dergisi 2010; 26(4): 199-202 DOI: 10.5097/1300-0705.UCD.634-10.02

ARAŞTIRMA YAZISI

Tiroid papiller mikrokarsinomlarında multisentrisite

Multicentricity in thyroid papillary microcarcinomas

Varlık Erol*, Özer Makay*, Yeşim Ertan*, Gökhan İçöz*, Mahir Akyıldız*, Mustafa Yılmaz*, Enis Yetkin*

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, İzmir, Türkiye

Dr. Varlık Erol
E-posta: varlikerol@gmail.com

Makale Geliş Tarihi: 21.09.2010
Makale Kabul Tarihi: 26.10.2010

Amaç: *Bu çalışmada tiroidin papiller mikrokarsinomu olan hastalarda multisentrisite ve bu hastalarda uygulanması gereken cerrahi tedavi yönteminin belirlenmesi amaçlanmıştır.*

Durum Değerlendirmesi: *Papiller mikrokarsinomlar uygun tedavi yöntemleri ile uzun dönem sağ kalım oranlarına sahiptirler. Multisentrik mikrokarsinomların tanısı, boyut olarak da küçük olmaları nedeniyle, ameliyat öncesi dönemdeki tanısal yöntemlerle, sıklıkla atlanmaktadır ve tanı, ameliyat sonrası piyesin histopatolojik incelemesi ile konulmaktadır. Bu durumda hastayı, ikincil bir cerrahinin riskinden korumak için uygun cerrahi tedavi uygulanmış olması gerekmektedir.*

Gereç ve Yöntem: *Kliniğimizde tiroid cerrahisi uygulanan toplam 1818 hastadan histopatolojisi tiroid kanseri olarak rapor edilen 379 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Bu hastalar içerisinden toplam 137 papiller mikrokarsinom olgusu belirlendi. Tıbbi kayıtları incelenen hasta grubunda papiller mikrokarsinomun multisentrisite sıklığı araştırıldı. Hastalar, tiroid kanseri evreleme sistemlerinden MACIS, EORTC ve TNM kullanılarak evrelendirildi.*

Bulgular: *Toplam 137 papiller mikrokarsinomlu hastadan 33'ünde (%24) multisentrisite saptandı. Yedi (%21) hastada 2'den fazla tümör odağı saptandı. Aynı lobda birden fazla odağın saptanması durumunda diğer lobda kanser görülme oranı %33 idi. Ameliyat öncesi yapılan ultrasonografide tüm hastalarda bilateral multinodüler tiroid bezi mevcut idi. Ultrasonografide malignite açısından kuşku uyandıracak bulgular arandı ve hastaların %44'ünde bu bulgular mevcuttu. İnce iğne aspirasyon biyopsisi uygulanan 31 hastadan 23'ünün (%74) ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu benign, frozen uygulanan 58 papiller mikrokarsinomlu hastadan 17 (%29) hastanın frozen kesit sonucu benign olarak yorumlandı.*

Sonuç: *Papiller mikrokarsinomdaki multisentrisite oranının yüksekliği cerrahi tedavinin belirlenmesi aşamasında mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Multisentrisiteyi atlamamak için tiroid ultrasonografisinin titizlikle yapılması gerekmektedir.*

Anahtar Kelimeler: *Papiller mikrokarsinom, multisentrisite, tiroid*

Tiroid kanseri, endokrin organ kaynaklı kanserler arasında en sık görülenidir (1,2). Tiroid kanserlerinin yaklaşık %85'ini papiller tiroid kanseri oluşturmaktadır. Papiller kanserlerin bir alt grubu olarak sınıflandırılan ve ≤10mm tümörler olan 'papiller mikrokarsinomlar' tüm papiller kanserlerin %30'unu oluşturmakta ve daha az agresif davrandıkları kabul edilmektedir (2-5). Yüksek sağkalım oranlarına rağmen bazı hastalarda lokal nüks ve metastazlar ortaya çıkmakta ve bu durum daha agresif bir cerrahi tedaviyi gerektirebilmektedir. Her ne kadar literatürde tanımlaması konusunda kargaşa mevcut ise de 'tiroid kanserinde multisentrisite', tiroid kanserinin, aynı tiroid lobunda veya iki lob içerisinde birden fazla yerde bulunması olarak tanımlanır (6).

Günümüzde yaygın olarak kullanılan tanı yöntemleri ile papiller mikrokarsinom tanısını ve multisentrik özelliğini belirlemek kolay değildir. Mikrokarsinomlar genellikle palpe edilemez ve klinik olarak sessiz seyretmektedir. Otopsi çalışmalarında papiller mikrokarsinom görülme oranı bölgesel olarak değişmekle birlikte %0.01-%35 arasında bildirilmektedir ve bu oranlar çoğu papiller mikroarsinomun benign davranışlı olduğunu desteklemektedir (2,3,7,8). Çoğu mikrokarsinom tanısı ise 'tesadüfi' olarak benign davranışlı tiroid hastalığı nedeniyle ameliyat edilen hastanın piyesinin patolojik incelemesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Günümüzde daha yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ve ultrasonografide kuşku duyulan, çapı 1 cm'den küçük nodüllere uygula-

Tablo 1. US'de malignite açısından kuşkulu bulgusu olan hastalar.

US bulguları	Hasta sayısı (%)
Nodülde kenar düzensizliği	2 (%3)
Mikrokalsifikasyon	10 (%16)
Hipoekojen nodül varlığı	18 (%29)
Santral kanlanma	2 (%3)
Hipoekoik haloda kesinti	2 (%3)
Solid nodül varlığı	29 (%46)

Tablo 2. Papiller mikrokarsinomda tedavi

Tedavi	N (%)
Tiroidektomi	
Total	106 (%77)
Totale yakın	31 (23)
Radyoaktif iyot	
Evet	31 (%23)
Hayır	106 (%77)
Lenf nodülü diseksiyonu	4 (%3)

Tablo 3. Papiller mikrokarsinomların çaplara göre dağılımı

Tümör	N (%)
≤ 1mm	18 (%13)
2-4 mm	40 (%29)
5-7 mm	46 (%34)
8-10 mm	33 (%24)

nan ince iğne aspirasyon biyopsisi sayesinde papiller mikrokarsinom tanısı artmıştır. Bu klinik çalışma ile tiroid papiller mikrokarsinom olgularını irdeleyerek, mikrokarsinom sıklığını, multisentrisite oranlarını ve optimal tedavi yaklaşımını belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Ocak 2002 – Aralık 2007 tarihleri arasında, tiroid cerrahisi uygulanan toplam 1818 hasta içerisinden tiroid kanserli 379 olgu retrospektif olarak incelendi. Bu hastalar içerisinden toplam 137 (%36) papiller mikrokarsinom olgusu belirlendi. Hastalar, yaş, cinsiyet ve Mayo kliniği'nin sunduğu MACIS (Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, Size) (8), TNM (9) ile EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) (10) evreleme sistemleri açısından irdelendi.

Kliniğimizdeki günlük uygulamada, operasyon kararını vermeden önce bütün hastalara boyun ultrasonografisi (US) çekilmektedir. Bununla birlikte tiroid parenkimi (homojenöz, nonhomojenöz, çoklu lezyonlar ile birlikte) ile ilgili olarak tiroid volümü; nodül ekojenitesi (hiper-izo veya hipoekoik) nodül yapısı (solid, miks veya kistik); nodül sınırları (iyi tanımlanmış, düzensiz veya bulanık); hiperekojen lekelerin varlığı (kaba veya mikrokalsifikasyonlar) ve son olarak nodülün kanlanma paterni değerlendirilen ortak parametrelerdir. US ile değerlendirmenin ardından ultrasonografik olarak kuşkulu bildirilen hastalara US eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) uygulanmaktadır. İİAB sonuçları benign, kuşkulu, malign veya yetersiz olarak sınıflandırılmakta ve hücresel atipi gösteren veya foliküler lezyonları düşündüren örnekler kuşkulu grubuna dahil edilmektedir. İİAB sonucu malign olarak bildirildiğinde, kanser alt tipinin ayrımı yapılamamaktadır. Cerrahi girişim öncesi bütün hastalara tiroid hormon taraması ve indirekt laringoskopi yapılmaktadır. Multinodüler hastalık için kliniğimizde uygulanan rutin cerrahi yöntemler; intraoperatif eksplorasyon ve preoperatif tetkiklerin sonuçlarına göre totale yakın tiroidektomi (paratiroid dokuyu veya rekürren laringeal siniri korumak gerektiğinde 2 g'dan daha az tiroid dokusu bırakarak) veya total tiroidektomidir. Operasyon sırasında her iki lob ve istmus mevcut herhangi bir hastalığın varlığı açısından dikkatlice değerlendirilmektedir.

Evrelemeye ait verilerin elde edilmesi için parametrelerin kolayca girilebileceği bir PDA (personal digital assistant / avuç içi bilgisayar) uygulaması olan bir bilgisayar programı geliştirildi. Bu program, en az Windows Mobile 2003 işletim sistemini kullanan herhangi bir mobil bilgisayara yüklenip kullanılabilir olacak şekilde hazırlandı. Verilerin analizi için bilgisayarlı ortamda SPSS (sürüm 11,5) istatistik programı kullanıldı.

BULGULAR

Yaş ortalaması 47 ± 11,8 ve yaş aralığı 20 – 73 olan hasta grubunun 106'sı (%77) kadın, 31'i (%23) erkekti. Ameliyat öncesi yapılan US'de tüm hastalarda bilateral multinodüler tiroid glandı mevcut idi. Retrospektif olarak US'de malignite açısından kuşku uyandıracak bulgular arandı ve hastaların 60'ında (%44) bu bulgular mevcuttu (Tablo 1).

Toplam 137 papiller mikrokarsinomlu hastadan 33'ünde (%24) multisentrisite saptandı. Yedi (%21) hastada ikiden fazla tümör odağı saptandı. Olguların %29'unda ikinci tümör odağı aynı lobda iken %71'inde karşı lobda idi. Aynı lobda birden fazla odağın saptanması durumunda diğer lobda kanser görülme oranı %33 idi. Toplam 137 hastadan 31 hastaya İİAB uygulandı ve 23'ünün (%74) biyopsi sonucu 'benign' olarak bildirildi. İİAB sonucu benign olarak bildirilen hastaların 18'inin biyopsisi dış merkezde yapılmış olup merkezimizde tekrar değerlendirildi. Onüç hastada İİAB'nin hangi nodülden yapıldığı saptanamadı. Üç hastada biyopsi, kanser saptanmayan tiroid lobunda; 6 hastada ise kanser saptanan lobdaki dominant nodülden yapıldığı belirlendi. Merkezimizde US eşliğinde yapılan toplam 14 İİAB'den yalnızca 2'sinde sonuç "benign" olarak rapor edildi. Hastaların 106'sına (%74,6) total tiroidektomi, 31'ine (%21,8) totale yakın tiroidektomi uygulandığı belirlendi (Tablo 2).

Ameliyat sırasında frozen kesit inceleme uygulanan ve postoperatif patolojileri papiller mikrokarsinom olarak rapor edilen hastaların 17'sinde (%29) frozen kesit inceleme sonucu 'benign', 38'inde (%66) 'malign', 3 (%5) hastada ise 'kuşkulu' olarak bildirildi. Tiroid cerrahisi uygulanan hastalardan 4'üne eş zamanlı lenf nodülü diseksiyonu da uygulandı. Toplam 2 hastada tiroid kapsül invazyonu, 4 hastada ise lenf nodülü metastazı saptandı (1 hastaya sol lateral+santral boyun diseksiyonu, 3 hastaya ise ipsilateral santral boyun diseksiyonu uygulandı). Multisentrik ve/veya lenf nodülü metastazı olan 31 hastaya radyoaktif iyot ablasyon tedavisi uygulandı. Hastaların tümü MACIS ve TNM sınıflamalarına göre Grup 1 ve Evre 1'e girerken EORTC'ye göre hastaların %92'si Grup 1 olarak sınıflandırıldı. Tümörlerin çaplara göre dağılımı Tablo 3'de yer almaktadır.

TARTIŞMA

Tiroid papiller mikrokarsinomlarında multisentrisite, kanserlerin, aynı tiroid lobunda veya iki lob içerisinde birden fazla yerde bulunmasına denir. Papiller mikrokarsinom tanısı ve multisentrik özelliğinin belirlenmesi preoperatif dönemde güçtür. Bizim çalışmamızda multisentrisite oranı %24 olarak belirlenirken, aynı lobda birden fazla odak olan hastalarda karşı lobda kanser riski %33 olarak belirlenmiştir.

Multisentrik mikrokarsinomların tanısı, boyut olarakta küçük olmaları nedeniyle, ameliyat öncesi dönemdeki tanısal

yöntemlerle, sıklıkla atlanmaktadır ve tanı, ameliyat sonrası piyesin patolojik incelemesi ile konulmaktadır (1,11). Bu durumda hastayı, ikincil bir cerrahinin riskinden korumak için uygun cerrahi tedavi uygulanmış olması ve preoperatif Ultrasonografi (US) ile titiz bir şekilde değerlendirilmiş olması gerekmektedir. Ultrasonografide herhangi bir nodülde kenar düzensizliği, mikrokalsifikasyon varlığı, belirgin hipoekoik olma, santral kanlanma varlığı ve hipoekoik haloda kesinti olması gibi kriterler malignite potansiyelinin öngörüsüdür. Ultrasonografide papiller karsinomlar genellikle hipoekoik nodül olarak ve sıklıkla da solid karakterde görünürler. İntralezyonel punktat kalsifikasyonlar bu tümörlerin %85-%90'ında karakteristik olarak bulunurlar ve papiller karsinomların sonografik tanısı için oldukça güvenilir bir bulgudur (12). Ultrasonografi ile bir nodül saptandığında, temel problem bu nodülün benign ya da malign olduğuna karar vermektir. Bu amaçla Tablo 1'de tanımlanan bütün sonografik bulgular ayrı ayrı analiz edildikten sonra klinik bulgular ile birleştirilerek, benign nodüller ile malign nodüllerin (maligniteden şüphelenilmesi durumunda sitolojik inceleme için İİAB yapılması gereken) ayrımı yapılmalıdır. Tamamlayıcı tiroidektomi ve lenf nodülü diseksiyonlarının tamamıyla risksiz girişimler olmadığı akılda tutulmalıdır. Çalışmamızda İİAB ve frozen kesit uygulamalarının yanlış negatiflik oranları sırasıyla %69 ve %29 olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda İİAB'nin yanlış negatiflik oranı %5-%12 olarak bildirilmiştir (13). İİAB sonuçlarındaki yanlış negatiflik oranının yüksek olmasının nedeninin İİAB uygulanan 32 hastadan 13'ünün İİAB'si dış merkezde yapıldığından İİAB'nin hangi nodülden yapıldığının bilinmemesi ve 3 hastada biyopsinin kanser olmayan tiroid lobundan yapılmış olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Merkezimizde yapılan İİAB'lerdeki yanlış negatiflik oranı %14 olarak saptanmıştır. Frozen kesit incelemesi uygulanan ve sonucu benign olarak rapor edilen 17 hastadan 4'ünde malign olarak rapor edilen nodül diğer lobda iken, 13 hastada aynı lobda idi. Bu da preoperatif ve peroperatif olarak başvurulan tanı yöntemlerinin papiller mikrokarsinom tanısını ve multisentrisiteyi saptamada yetersiz kalabileceğini ve frozen kesit incelemesinin yüksek yanlış negatiflik oranları nedeni ile tedavi yönetiminde ek bir fayda sağlamayacağını göstermektedir.

Tümör davranışını tahmin edebilmek amacıyla tiroid kanserleri için birçok sınıflama yapılmıştır. Hastaların evrelendirilmesinde MACIS, TNM ve EORTC sınıflama sistemleri kullanılmıştır. TNM sınıflamasında tümör boyutu ve çevreye invazyon, lenf bezi tutulumu, metastaz; MACIS sınıflamasında metastaz, yaş, rezeksiyonun yeterliliği, invazyon, büyüklük; EORTC sınıflamasında yaş, cinsiyet, histolojik tip, anaplastik karsinom varlığı, tümör yükü ve metastatik odaklar parametreleri kullanılmaktadır. MACIS sadece papiller tümörlere özgü iken TNM ve EORTC ise tüm tümörlere yöneliktir. Bu sınıflama sistemlerinden faydalanarak hastaların, düşük veya yüksek risk gruplarından hangisine girdiği tespit edilmiştir. Hastanın risk düzeyi, uygulanması gereken tedavi yönteminin belirlenmesinde önemli bir faktördür.

Her ne kadar sağkalım oranları mükemmele yakın bildirilse de, papiller mikrokarsinomların metastaz potansiyelinin ve yüksek oranda multisentrik olma özelliğinin akılda tutulması gerekir. Multisentrik papiller karsinomda total veya totale yakın tiroidektomi uygulandığında tüm odaklar ortadan kaldırıldığı için nüks ihtimali %5 iken, lobektomi uygulanan hastalarda %20'dir (14). Bu nedenle multisentrisiteyi atlamamak için ameliyat öncesi değerlendirmede ultrasonografinin titizlikle yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Tiroid kanserindeki değişim sürecinde sıklığı artan papiller mikrokarsinomların tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık üçte birini oluşturduğu görüldü. Günümüzde papiller mikrokarsinomların tanı sıklığı, US'nin boyun patolojilerinde geniş bir kullanım alanı bulmasıyla artmıştır. Toplam 137 papiller mikrokarsinomlu hastadan 33'ünde (%24) multisentrisite saptandı. Yapılan çalışmalar papiller mikrokarsinomda multisentrisite oranının %9,5-%24,9 arasında değiştiğini göstermiştir (15,16). Papiller mikrokarsinomdaki multisentrisite oranının yüksekliği cerrahi tedavinin belirlenmesi aşamasında mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

US'de malignite yönünden kuşkulu yani nodülde kenar düzensizliği, mikrokalsifikasyon varlığı, belirgin hipoekoik olma, santral kanlanma varlığı ve hipoekoik haloda kesinti olması, solid nodül gibi nodül saptanması durumunda mutlaka sitolojik inceleme yapılmalı ve sitoloji sonucu ile diğer laboratuar testleri ve klinik bulgular birlikte değerlendirilerek cerrahi tedavi yöntemi belirlenmelidir. Bu nedenle İİAB dominant nodül yerine ultrasonografik olarak kuşkulu olan nodülden yapılmalıdır. Multinodüler guatrlı hastalara frozen kesit incelemenin yanlış negatiflik oranı yüksek olabileceğinden, frozen kesit inceleme yerine total veya totale yakın tiroidektomi yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

SUMMARY

Multicentricity in thyroid papillary microcarcinomas

Purpose: *In this study we aimed to determine, the multcentricity rates in patients with papillary microcarcinoma and the surgical method that should be applied.*

Materials and Methods: *A total of 1818 patients underwent thyroid surgery and we evaluated 379 patients retrospectively, who were reported to have thyroid cancer histopathologically. In these patients, 137 patients with papillary microcarcinoma were determined. We reviewed medical records of patients, for mulicentricity and frequency of microcarcinoma. Patients were classified according to MACIS, EORTC and TNM classification systems for thyroid cancer.*

Results: *Thirty-three (24%) of 137 patients with papillary microcarcinoma were detected to be multicentric. In 7 (21%) there were two or more tumor foci. The incidence of cancer was 33% in the other lobe when there was more than one foci in the same lobe. In all patients preoperative ultrasonography of the thyroid gland was multinodular. Ultrasonographic findings suspicious for malignancy were sought and in 44% patients these findings were present. Fine needle aspiration biopsy was performed in 31 patients and results of 23 patients were benign. Frozen section was performed 58 patients, where 17 patients had a benign frozen section report.*

Conclusion: *The risk of multicentricity in papillary microcarcinoma patients should be taken into account for determining the optimal surgical treatment. To prevent missing microcarcinoma foci, ultrasonography should be applied meticulously.*

Key Words: *Papillary microcarcinoma, multicentricity, thyroid*

KATKIDA BULUNANLAR

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:
Varlık Erol, Özer Makay, Gökhan İçöz

Verilerin elde edilmesi:
Yeşim Ertan, Mustafa Yılmaz, Enis Yetkin, Mahir Akyıldız, Gökhan İçöz

Verilerin analizi ve yorumlanması:
Varlık Erol, Özer Makay, Gökhan İçöz

Yazının kaleme alınması:
Varlık Erol, Özer Makay, Gökhan İçöz

İstatistiksel değerlendirme:

-

KAYNAKLAR

1. Sakorafas GH, Giotakis J, Stafyla V. Papillary thyroid microcarcinoma: a surgical perspective. Cancer Treat Rev 2005; 31: 423–438. [DOI:10.1016/j.ctrv.2005.04.009]
2. Pelizzo MR , Boschin IM, Toniato A, Piotto A, Bernante P, Pagetta C, Rampin L, Rubello D. Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): prognostic factors, management and outcome in 403 patients. Eur J Surg Oncol 2006; 32: 1144-1148. [DOI:10.1016/j.ejso.2006.07.001.]
3. Kucuk NO, Tari P, Tokmak E, Aras G. Treatment for microcarcinoma of the thyroid: clinical experience. Clin Nucl Med 2007; 32: 279–281.
4. Cheema Y, Olson S, Elson D, Chen H. What is the biology and optimal treatment for papillary microcarcinoma of the thyroid? J Surg Res 2006; 134: 160–162. [DOI:10.1016/j.jss.2006.04.014]
5. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. Cancer 2003; 98: 31– 40. [DOI 10.1002/cncr.11442.]
6. Fagin JA. Perspective: lessons learned from molecular genetic studies of thyroid cancer--insights into pathogenesis and tumor-specific therapeutic targets. Endocrinology 2002; 143:2025-2028. [DOI:10.1210/en.143.6.2025.]
7. Roti E, Degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and metaanalysis study. Eur J Endocrinol 2008; 159: 659–673. [DOI:10.1530/EJE-07-0896.]
8. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50- year period. Surgery 1992; 112: 1139–1146.
9. Greene FL, Page DL, Fleming ID. AJCC Cancer Staging Handbook: TNM Classification of Malignant Tumors, 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002.
10. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, Mayer M, Sylvester RJ, van Glabbeke M. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. Eur J Cancer 1979; 15: 1033–1041. [DOI:10.1016/0014-2964(79)90291-3]
11. Dietlein M, Luyken WA, Schicha H, Larena-Avellaneda A. Incidental multifocal papillary microcarcinomas of the thyroid: is subtotal thyroidectomy combined with radioiodine ablation enough? Nucl Med Commun 2005; 26: 3–8. [DOI:10.1097/00006231-200501000-00002]
12. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands, and neck lymph nodes. Eur Radiol 2001; 11: 2411–2424. [DOI:10.1007/s00330-001-1163-7]
13. Rosen IB, Azadian A, Walfish PG, Salem S, Lansdown E, Bedard YC. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid disease. Am J Surg 1993; 166: 346-349. [DOI:10.1016/S0002-9610(05)80329-0]
14. Besic N, Zgajnar J, Hocevar M, Petric R. Extent of thyroidectomy and lymphadenectomy in 254 patients with papillary thyroid microcarcinoma: a single-institution experience. Ann Surg Oncol 2009; 16: 920–928. [DOI:10.1160/nukmed-0059]
15. Lin JD, Kuo SF, Chao TC, Hsueh C. Incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma. Ann Surg Oncol 2008; 15: 2287–2292. [DOI:10.1245/s10434-008-9958-2]
16. Schönberger J, Marienhagen J, Agha A, Rozeboom S, Bachmeier E, Schlitt H, Eilles C. Papillary microcarcinoma and papillary cancer of the thyroid <or=1 cm: modified definition of the WHO and the therapeutic dilemma. Nuclearmedizin 2007; 46: 115-120. [DOI:10.1245/s10434-009-0332-9]