



## KLİNİK ÇALIŞMA

# İNSIDENTAL ve İNSIDENTAL OLMAYAN PAPİLLER TİROİD MİKROKARSİNOMLARI ARASINDAKİ KLİNİK ve HİSTOPATOLOJİK FARKLILIKLAR NELER?

Dr. Bülent ÖCAL 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği, Ankara, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** "Papiller tiroid mikrokarsinomu" (PTMK) terimi 1 cm den küçük çapı olan kanserler için kullanılmaktadır. "İnsidental" ve "non-insidental" olmak üzere 2 mikrokarsinom tipi tanımlanmıştır ve bu çalışmada iki tümörün karakteristik özellikleri arasındaki farklılıklar araştırılacaktır.

**Yöntem ve Gereç:** 2009 ve 2017 yılları arasında papiller tiroid karsinomu nedeniyle tiroidektomi ve/veya boyun diseksiyonu uygulanan 987 hasta retrospektif olarak incelendi. Bunlar arasından 252 PTMK hastası çalışmaya dahil edildi.

**Bulgular:** İnsidental ve non-insidental gruplar sırasıyla 93(%36.9) ve 159 (%63.1) hastadan oluşuyordu. Tek-değişkenli analiz sonuçlarına göre, insidental grupla karşılaştırıldığında non-insidental grupta ortalama hasta yaşı daha az (42.97 vs. 50.60, p<0.001), en büyük tümör çapı daha büyük (6.8mm vs 3.8mm, p<0.001), ve santral lenf nodu metastazı sıklığı daha yüksek (%28.8 vs %0, p<0.01) bulundu.

**Sonuç:** Sessiz tabiatı ve olumlu prognozuna rağmen hastaların bir kısmında PTMK lar lokal rekürrenslere neden olabilecek agresif biyolojik davranışlar sergileyebilir. Bu yüzden iki PTMK tipi arasındaki ayrımların yapılması, takibin de düzenlenmesi açısından önem taşımaktadır.

*Anahtar Sözcükler: İnsidental, papiller tiroid mikrokarsinomu*

## WHAT ARE CLINIC and HISTOPATHOLOGIC DIFFERENCES BETWEEN INCIDENTAL and NON-INCIDENTAL PAPILLARY THYROID CARCINOMA

### SUMMARY

**Aim:** The term "papillary thyroid microcarcinoma"(PTMC) refers to a cancer measuring 1.0 cm or less in diameter. Two types of microcarcinomas were designated as "incidental" and "non-incidental", and the objective of this study was to assess for differences in tumor characteristics.

**Material and Method:** A total of 987 patients who underwent thyroidectomy and/or neck dissection for papillary thyroid carcinoma from 2009 to 2017 were reviewed retrospectively. Of these 252 patients with PTMC were included in the study.

**Results:** Incidental and non-incidental groups consisted of 93 (%36.9) and 159 (%63.1) patients, respectively. Univariate analysis showed that the mean age of the patients was lower (42.97 vs. 50.60, p<0.001), the largest tumor focus was bigger (6.8mm vs 3.8mm, p<0.001) and the incidence of central lymph node metastasis was higher (%28.8 vs %0, p<0.01) in the non-incidental group than that in the incidental group.

**Conclusion:** Despite the indolent nature and the favourable prognosis of patients with PTMC, some of them may represent aggressive biological behaviours that possibly lead to local recurrences in the future. Therefore, it is important to differentiate between both types of PTMC while tailoring follow-up.

*Keywords: Incidental, papillary thyroid microcarcinoma*

## GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan tanımlamaya göre en büyük çapı  $\leq 10$  mm olan papiller tiroid mikrokarsinomlarının (PTMK) sıklığında son 2 dekatta tüm dünya genelinde bir

artış söz konusudur<sup>1</sup>. Bu artış ile ilgili, hem tiroid dışı nedenlerle yapılan karotis arter ultrasonografisi, servikal spinal MR gibi görüntüleme yöntemleri sonucunda artan tiroid nodülü teşhisi hem de tiroidektomi materyalinin histopatolojik olarak daha dikkatli analizi sonucunda artan karsinom tanısı iki neden olarak dikkati çekmektedir<sup>2</sup>.

İletişim kurulacak yazar: Dr. Bülent ÖCAL, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği, Ankara, Türkiye, E-mail: bulentname@yahoo.com

Gönderilme tarihi: 23 Haziran 2019, revizyonun gönderildiği tarih: 20 Temmuz 2019, yayın için kabul edilme tarihi: 22 Temmuz 2019

Kaynak gösterimi: Öcal B. İnsidental ve İnsidental Olmayan Papiller Tiroid Mikrokarsinomları Arasındaki Klinik ve Histopatolojik Farklılıklar Neler?. KBB-Forum 2019;18(3):226-231

Bununla birlikte PTMK lar farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir. Tirotoksikoz, bası yapan guatr ya da multinodüler guatr (MNG) gibi kanser dışı endikasyonlarla yapılan tiroidektomiler sonrasında patolojik spesmenin incelenmesi ile tesadüfen tanı alan (insidental PTMK) mikrokarsinomlar , veya preoperatif dönemde



lenf nodu metastazı, servikal spondiloz nedeniyle yapılan bir görüntüleme sırasında saptanan ya da kanser şüphesi duyulan bir nodülün cerrahisi sonrasında tanı alan mikrokarsinomlar (non-insidental) olarak iki ana grupta değerlendirilebilir. Bu grupların, aynı hastalığın farklı ifade şekilleri ya da temelde farklı patofizyolojik süreçler sonucunda gelişen farklı tümörler oldukları konusunda net bir fikir birliği yoktur<sup>3-5</sup>.

Bu çalışmada, insidental ve non-insidental PTMK ların klinik seyirleri ve histopatolojik özellikleri arasındaki farklılıkların araştırılması amaçlanmıştır.

### HASTALAR VE YÖNTEM

2009 - 2017 yılları arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz kliniğinde tiroidektomi operasyonu geçiren 987 hasta arasından, papiller tiroid mikrokarsinomu (PTMK) olan ve bu merkezde primer tiroid cerrahileri / postoperatif takipleri yapılan 252 hastanın dosyaları tarandı. Hastaların demografik bulguları, preoperatif ultrason, ince iğne aspirasyon biyopsi raporları ve postoperatif histopatoloji sonuçları kayıt edildi. Planlanan çalışma için Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesinden 17.04.2017 tarihinde 37/18 numaralı Etik Kurul onayı alınmıştır.

Daha önce tiroid cerrahisi geçirmiş veya rekürren tiroid malignitesi / rezidü tiroid dokusu nedeniyle opere olan hastalar ile histopatolojik olarak tiroidektomi materyalinin incelenmesiyle

1 cm den büyük tümörü olan ve yanısıra papiller tiroid karsinomu dışında tanı alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Preoperatif dönemde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılan herhangi bir nodül ya da İİAB yapılmayan ancak şüpheli ultrasonografik bulguları olan ve bu yüzden cerrahi endikasyon konulan nodüller için "indeks nodül" tanımı yapıldı. PTMK ları, insidental ve non-insidental olarak iki gruba ayrıldı. Bu ayırım yapılırken tümör ile ilgili şu özellikler dikkate alındı: 1) Operasyon sonrası tiroidektomi materyalinin patolojik olarak incelenmesi ile indeks nodülde saptanan mikrokarsinomlar non-insidental grupta değerlendirildi. 2) İndeks nodülde, preoperatif İİAB ile karsinom saptanmayan ancak postoperatif patolojik incelemede mikrokarsinom saptanan olgular sitolojik yanlış negatiflik olarak değerlendirilerek yine non-insidental gruba dahil edildi. 3) Diğer bir senaryoda, preoperatif İİAB ve postoperatif incelemede karsinom saptanan indeks nodüller ile birlikte olan, ancak preoperatif US de şüpheli bulgusu olmayan ve postoperatif patolojide PTMK saptanan nodüller tümörün multifokalitesi olarak değerlendirilerek yine non-insidental grupta incelendi<sup>5</sup>. Özetlemek gerekirse, herhangi bir klinik şüphe / bulguyla (ultrasonografik veya İİAB) indeks nodül olarak adlandırılan ancak postoperatif patolojik tanısı benign olan bu nodüller dışındaki herhangi bir nodülde saptanan PTMK lar "insidental" olarak değerlendirildi (Figure 1).

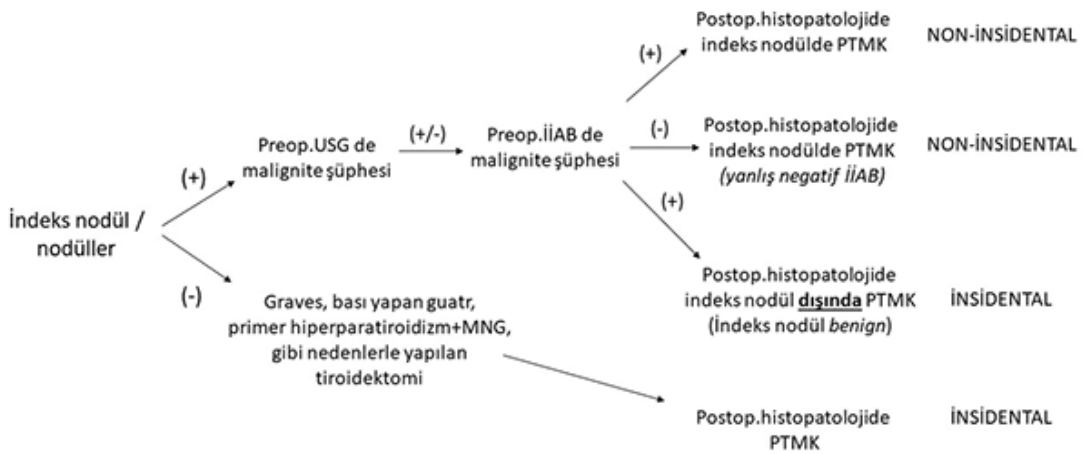


Figure 1: İnsidental ve non-insidental papiller tiroid mikrokarsinomlarında tanısal algoritma



Hastanemizde, tiroid ultrasonografisi deneyimli endokrinoloji uzmanları tarafından yapılmakta ve nodüllerdeki malignite açısından şüpheli US bulguları (mikrokalsifikasyon, sınır düzensizliği, belirgin hipoeojenite, intranodüler kanlanma ve nodülün uzunluğunun genişliğinden fazla olması) kaydedilmektedir. Şüpheli nodüllerden İİAB ler eş-zamanlı olarak yapılmakta ve sitoloji preparatları deneyimli sitopatologlar tarafından incelenmektedir. İİAB sonuçlarının değerlendirilmesinde 6 kategoriden oluşan Bethesda Sınıflandırması kullanılmaktadır. Tiroidektomi materyalinin incelenmesi sırasında ise spesmenin ağırlığı, boyutları hesaplanıp boyanarak spesmeninden 1mm lik kesitler alınmaktadır. Tiroid glandın bir veya her iki lobunda birden, 2 veya üzerinde tümör odağı bulunan olgular multifokal olarak değerlendirilmektedir.

### İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analizler için SPSS 18 programı kullanıldı. İnsidental ve non-insidental PTMK gruplarına ait parametrelerin karşılaştırılması sırasında  $\chi^2$  testi veya Fisher's exact testi kullanıldı. Gruplar arasındaki yaş gibi devamlı değişkenlerin karşılaştırılması için t-test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $P < 0.05$  olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Postoperatif patolojik inceleme sonucunda 252 hastada PTMK saptandı. Tüm hastalar için yaş ortalaması 45.80 (SD±13.2) idi.

### Non-insidental PTMK lar:

Hastaların 159 unda (%63.1) non-insidental PTMK saptandı. Bu hastaların 142 si kadın (%89.3), 17 si erkekti (%10.7). Hastaların yaş ortalaması 42.97 (SD±13.19) idi. Büyüklüğü <5mm PTMK 29 hastada (%18.2), <5mm PTMK 130 (%81.8) hastada mevcuttu. Tiroidektomi materyalinde, ortalama en büyük tümör çapı 6.8 mm (SD±2.19) olarak ölçüldü. Multifokalite 62 (%39), bilateralite 40 (%25.2) hastada saptandı. Tümörün ekstratiroidal yayılımı 8, vasküler invazyon 3 hastada tespit edildi. Şüpheli indeks nodül (MNG olgularında) ve primer hiperparatiroidizm nedeniyle opere edilen 10 hastada non-insidental PTMK ve paratiroid adenomu mevcuttu.

Santral lenf nodu diseksiyonu (SLND) 125 hastaya yapıldı. Bu hastaların 36 sında (%28.8) metastatik lenf nodu mevcuttu. Aynı zamanda, lateral boyunda preoperatif şüpheli (USG veya İİAB ile) lenfadenopati nedeniyle 10 hastaya selektif lateral boyun diseksiyonu uygulandı ve bu hastalarda lateral boyunda metastaz saptandı (Tablo 1).

### İnsidental PTMK lar:

Doksan-üç hastada (%36.9) preoperatif dönemde klinik, ultrasonografik veya sitolojik incelemelerle şüphelenilmeyen ancak postoperatif tiroidektomi materyalinin incelenmesiyle saptanan 1 veya daha çok odakta insidental PTMK teşhis edildi. Bu hastaların 77 si (%82.8) kadın, 16 sı (%17.2) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 50.60 (SD±11.82) yıl olarak hesaplandı. Ortalama en büyük tümör çapı 3.8 mm (SD±2.45) idi. 59 hastada (%63.4) PTMK <5mm iken, 34 hastada (%36.6)  $\geq 5$ mm idi. Multifokalite 36 (%38.7), bilateralite 14 (%15.1) hastada belirlendi. Ekstratiroidal yayılım hiçbir insidental PTMK da saptanmazken, 1 hastada tümörün vasküler invazyonu mevcuttu.

SLND yapılan 15 hastanın hiçbirinin patoloji spesmeninde de metastatik lenf nodu saptanmadı. Primer hiperparatiroidizm ve MNG nedeniyle (preoperatif şüpheli nodül yok) opere edilen 22 hastada paratiroid adenomuna ek olarak insidental PTMK saptandı (Tablo 1).

### İnsidental ve non-insidental grupların karşılaştırılması:

Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, insidental grupta yaş ortalaması daha yaşlı (50.60 vs. 42.97,  $p < 0.001$ ), preoperatif TSH seviyesi daha düşük (1.323 vs 2.036,  $p < 0.001$ ), US deki indeks nodül boyutu daha büyük (24.02 vs. 9.41,  $p < 0.001$ ), preoperatif US deki nodül sayısı daha fazla (4.91 vs. 2.88,  $p < 0.001$ ), PTMK ya eşlik eden paratiroid adenomu daha sık (%23.7 vs. %6.3,  $p < 0.001$ ) iken, non-insidental grupta postoperatif patolojide en büyük tümör odağı daha büyük (ortalama 6.8mm vs. 3.8mm,  $p < 0.001$ ) ve ekstratiroidal yayılım daha sık (%5 vs. %0,  $p < 0.05$ ) olarak bulundu. Ayrıca tümörün bilateral olduğu olgulara non-insidental grupta daha sık rastalanırken (%25.2 vs %15.1,  $p = 0.06$ ),



bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Santral bölge lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar göz önüne alındığında, non-insidental grupta metastaz sıklığı anlamlı derecede yüksekti (%28.8 vs %0,  $p<0.01$ ).

Bununla birlikte her iki grup arasında, cinsiyet dağılımı, multifokalite, lenfositik

tiroidit, tümörün vasküler invazyonu ve indeks tümörlerdeki papiller tiroid karsinomu varyantlarının dağılımı açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı (Tablo 1).

**Tablo 1.** İnsidental ve non-insidental kanserlerin klinik ve histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	İnsidental (N=93)	Non-insidental (N=159)	P değeri
Yaş	50.60 (SD±11.82)	42.97 (SD±13.19)	<0.001
Cinsiyet (E/K)	17/142 (%11.9)	16/77 (%20.7)	0.139
Preop.TSH	1.323 (SD±1.520)	2.036 (SD±1.512)	<0.001
US de indeks nodül boyutu	24.02 (SD± 5.747)	9.411(SD±15.38)	<0.001
Nodül sayısı	2.88 (0-12)	4.91 (1-15)	<0.001
Tek nodül / MNG	9/84 (%10.7)	45/114 (%39.4)	<0.001
En büyük tümör çapı (ort.)	3.828 (SD±2.452)	6.818 (SD±2.190)	<0.001
Tümör boyutu <5mm	59 (%63.4)	29 (%18.2)	<0.001
≥5mm	34 (%36.6)	130 (%81.8)	
Multifokalite	36 (%38.7)	62 (%39.0)	0.964
Bilateralite	14 (%15.1)	40 (%25.2)	0.059
Ekstratiroidal yayılım	0 (%0)	8 (%5)	<0.05
Vasküler invazyon	1 (%1.1)	3 (%1.9)	0.619
Histopatoloji spesmeninde lenfositik tiroidit	25 (%26.9)	54 (%34)	0.242
Primer hiperparatiroidizm	22 (%23.7)	10 (%6.3)	<0.001
Papiller tiroid karsinomu varyantları (klasik/non-klasik)	81/12	140/19	0.824
Santral lenf nodu diseksiyonu/metastaz	15/0 (%0)	125/36 (%28.8)	<0.05

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, PTMK olguları insidental ve non-insidental gruplara ayrılarak, her iki grup arasındaki klinik ve histopatolojik farklılıklar incelendi. İnceleme sonucunda, literatürle de uyumlu olarak gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlemlendi.

İnsidental PTMK ların sık görüldüğü yaş ile ilgili literatürde farklı sonuçlar bulunmakla birlikte bizim hasta serimizde de olduğu gibi

(ort.yaş: 50.60 yıl) bu grup hastalarla, non-insidental grupla karşılaştırıldığında (41.8 -49.8 yıl) daha çok ileri yaşlarda (50.1-65.1 yıl) karşılaşmaktayız<sup>2,4-9</sup>.

Papiller mikrokarsinomlar insidental grupta, non-insidental grup ile karşılaştırıldığında daha küçük boyutlarda karşımıza çıkmaktadır. Bizim serimizde insidental PTMK lar ort.3.8 mm iken non-insidental PTMK ların ortalaması 6.8 mm olarak ölçüldü. Literatürdeki çalışmalarda ise insidental



PTMK lar ortalama 2.8 -4.6 mm aralığında, non-insidental PTKM lar ise 6.6-7.5 mm aralığında bildirilmişlerdir<sup>1,2,4,6,9-11</sup>.

Tümörün multifokalitesi açısından değerlendirildiğinde ise bizim serimizde insidental grupta non-insidental grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (%38.7 vs %39.0, p>0.05). Bununla birlikte, tümörün bilateral olduğu olgulara non-insidental grupta daha çok karşılaşmamıza rağmen her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%25.2 vs % 15.1, p=0.06). Diğer taraftan preoperatif dönemde US ile saptanan nodüller iki grup arasında farklılık gösteriyordu. İnsidental grupta ortalama 4.91 (SD±2.96) nodül saptanırken bu sayı non-insidental grupta daha düşüktü (2.88, SD±1.99). Literatürde bu sonucu destekleyecek çalışmalar bulunmaktadır<sup>7</sup>. Çakır ve ark. insidental grupta preoperatif US ile ortalama 4 nodül saptarken bu oran non-insidental grupta 3 olarak bildirilmiştir<sup>12</sup>.

AJCC/TNM mortalite riski derecelendirme sistemi, diferansiye tiroid karsinomlarının rekürrensi ile ilgili yeterli öngörü sağlamadığından 2009 yılında yayınlanan ATA rehberi, 3 dereceli bir rekürrens tahmin sistemi önermiştir<sup>13,14</sup>. Buna göre unifokal veya multifokal mikrokarsinom olguları, ≤5 az sayıda <2mm den küçük bölgesel lenf nodu metastazı, vasküler invazyon, agresif histolojik varyant, ekstratiroidal uzanım olmadığı durumlarda düşük risk grubunda değerlendirilmişlerdir. Bizim serimizde insidental PTKM grubunda yalnızca 1 hasta (%1) vasküler invazyon nedeniyle orta dereceli risk grubunda değerlendirilebilir. Diğer taraftan non-insidental grupta ise toplam 12 hastada >5 üzerinde lenf nodu metastazı ve/veya vasküler invazyon ve/veya ekstratiroidal yayılım saptandı. Buna göre non-insidental grupta 12 hasta (%7.5) orta dereceli risk grubunda değerlendirilebilir.

Bu çalışmanın sınırlamaları arasında şunlar sayılabilir: tek merkezden yapılan retrospektif çalışmanın kanıt seviyesi bu konuda genel bir görüş bildirmek için yeterli olmayabilir. Hasta sayısının daha da artırılması, elde edilen sonuçlar doğrultusunda yapılacak önerilerin güvenilirliğini artırır.

## SONUÇ

PTMK lar, klinik ve histopatolojik olarak heterojen özelliklere sahip tümörlerden oluşmaktadır. Bu çalışmada konu edilen insidental PTKM lar, non-insidental olanlara göre daha yaşlı hastalarda, daha küçük boyutlarda karşımıza çıkmaktadırlar. Bu grup tümörlerin (insidental) teşhisi daha çok histopatolojik incelemenin hassaslığıyla yakından bağlantılı olup lenf nodu metastazı, vasküler invazyon gibi rekürrens ile ilişkili klinik durumlara çok daha nadiren rastlanmaktadır. Diğer taraftan non-insidental PTKM grubu da genel olarak iyi prognostik klinik özelliklere sahip olmakla birlikte bazı hastalarda altta yatan olası farklı bir patofizyolojik sürece bağlı olarak rekürrens riskinin daha yüksek olduğu agresif bir klinik gidişat sergileyebilmektedir. Bu hastaların ayrımlarının yapılarak operasyon sonrası adjuvan tedavi ve takiplerinin risk faktörlerine göre düzenlenmesi önem arz etmektedir. Bununla birlikte PTKM larında klinik seyirin tam olarak anlaşılabilmesi, hastaların daha uzun süre takipleriyle mümkün olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, Martin E, Campain N, Watkinson J, McCabe C, Boelaert K, Franklyn JA. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up. *Clin Endocrinol Metab*. 2014 Aug;99(8):2834-43.
2. Pisanu A, Reccia I, Nardello O, Uccheddu A. Risk factors for nodal metastasis and recurrence among patients with papillary thyroid microcarcinoma: differences in clinical relevance between nonincidental and incidental tumors. *World J Surg*. 2009 Mar;33(3):460-8.
3. Yu XM, Wan Y, Sippel RS, Chen H. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases. *Ann Surg*. 2011 Oct;254(4):653-60.
4. Vasileiadis I, Karatzas T, Vasileiadis D, Kapetanakis S, Charitoudis G, Karakostas E, Kouraklis G. Clinical and pathological characteristics of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma in 339 patients. *Head Neck*. 2014 Apr;36(4):564-70.
5. Farrell E, Heffron C, Murphy M, O'Leary G, Sheahan P. Impact of lymphocytic thyroiditis on incidence of pathological incidental thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2017 Jan;39(1):122-127.
6. Kaliszewski K, Strutynska-Karpinska M, Zubkiewicz-Kucharska A, Wojtczak B, Domos-awski P, Balcerzak W1, Lukieczuk T, Forkasiewicz Z. Should the Prevalence of Incidental Thyroid Cancer Determine the Extent of Surgery



- in Multinodular Goiter? PLoS One. 2016 Dec 22;11(12):e0168654.
7. Evranos B, Polat SB, Cuhaci FN, Baser H, Topaloglu O, Kilicarslan A, Kilic M, Ersoy R, Cakir B. A cancer of undetermined significance: Incidental thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol.* 2019 May;47(5):412-416.
  8. Yoo F, Chaikhoutdinov I, Mitzner R, Liao J, Goldenberg D. Characteristics of incidentally discovered thyroid cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Nov;139(11):1181-6.
  9. Gorostis S, Raguin T, Schneegans O, Takeda C, Debry C, Dupret-Bories A. Incidental thyroid papillary microcarcinoma: survival and follow-up. *Laryngoscope.* 2019 Jul;129(7):1722-1726.
  10. Bradly DP, Reddy V, Prinz RA, Gattuso P. Incidental papillary carcinoma in patients treated surgically for benign thyroid diseases. *Surgery.* 2009 Dec;146(6):1099-104.
  11. Bahl M, Sosa JA, Nelson RC, Esclamado RM, Choudhury KR, Hoang JK. Trends in incidentally identified thyroid cancers over a decade: a retrospective analysis of 2,090 surgical patients. *World J Surg.* 2014 Jun;38(6):1312-7.
  12. Kaliszewski K, Diakowska D, Strutynska-Karpinska M, Wojtczak B, Domszlawski P, Balcerzak W. Clinical and histopathological characteristics of patients with incidental and nonincidental thyroid cancer. *Arch Med Sci.* 2017 Mar 1;13(2):390-395.
  13. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009 Nov;19(11):1167-214.
  14. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016 Jan;26(1):1-133.