

Bir Merkezde Tiroid Papiller Mikrokarsinom Görülme Sıklığı ve Ameliyat Öncesi Tetkiklerin Tanısal Değeri

E. Karagülle, E. Türk, E. Ayvazoğlu Soy, S. Pehlivan, A. Tolu, G. Moray

Özet

Amaç: Merkezimizde yapılan tiroidektomilerde papiller mikrokarsinom oranını saptamak ve ameliyat öncesi incelemelerin papiller mikrokarsinom tanısındaki değerini araştırmaktı.

Materyal ve Metod: Tiroidektomi yapılan 272 hastanın dosyaları geriye dönük incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı, sintigrafi bulguları, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) sonuçları, frozen inceleme, ameliyat tipi ve patoloji sonuçları kaydedildi. Ayrıca malignite saptanan hastalarda tümör cinsi, tümör multisentrisitesi, multifokalitesi ve yapılan ek tedaviler kaydedildi.

Sonuçlar: Hastaların 229'u kadın (%84,2) 43'ü erkek (%15,8) ve yaşları 16–77 (44,6±12,1) arasındaydı. Ameliyat endikasyonları; TİİAB sitolojik incelemesinde malignite tanısı veya şüphesi olması, bası belirtileri, hipertiroidi ve kozmetik nedenlerdi. Hastaların 107'sinde (%39,4) ameliyat öncesi malignite veya malignite şüphesi saptandı. Ameliyat sonrası patolojik incelemede 67 (%24,6) hastada malignite bulundu, bunların 33'ü (%12,1) papiller mikrokarsinomdu. Malignite oranı multinodüler guatrda %29 (20/138'i papiller mikrokarsinom), nodül saptanan Graves hastalarında %27,3 (2/11'i papiller mikrokarsinom), toksik multinodüler guatrda %20,4 (6/59'u papiller mikrokarsinom), ötiroid nodüler guatrda %28,2 (5/39'u papiller mikrokarsinom) olarak bulundu. Nodül olmayan Graves hastalarında ve toksik nodüler guatrda maligniteye rastlanılmadı. TİİAB sitolojisi papiller mikrokarsinom vakalarının 16'sında şüpheli, sadece 1'inde maligndi. Frozen inceleme sadece 1 papiller mikrokarsinom vakasında malignite tanısı koydurdu. TİİAB sitolojisi 1 cm'in üstündeki tiroid malignitelerinde ise 22 hastada şüpheli, 10 hastada malign, 2 vakada benigni. 1 cm'in üstündeki tiroid

malignitelerinde frozen inceleme ile 13 hasta karsinom tanısı aldı. 1 cm'in üstündeki tiroid malignitelerinde TİİAB sitolojisinin ve frozen incelemenin malignite tanısında belirleyici olduğu, papiller mikrokarsinom vakalarında ise ameliyat öncesi ve sırasındaki incelemelerin malignite tanısı açısından yararlı olmadığı görüldü. Tiroid karsinomlarının %79,5'u papiller karsinomdu. Tümör multisentrisitesi ve multifokalitesi açısından tiroid karsinomları ile papiller mikrokarsinomlar arasında fark bulunmadı.

Yorum: Bu seride tiroid karsinomları ile papiller mikrokarsinom sayılarının yakın oranda çıkması 1 cm'in altındaki nodüllere de ultrasonografi eşliğinde biyopsi yapılması gereğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Tiroid karsinomu, papiller mikrokarsinom, ince iğne aspirasyon biyopsisi, frozen inceleme, kanser insidansı

Summary

Incidence of Thyroid Micropapillary Carcinoma and the Value of Preoperative Investigations: Results of 1 Center

Objective: To assess the rate of thyroid carcinoma and micropapillary carcinoma patients managed by thyroidectomy in our center, and to investigate the value of preoperative investigations for diagnosing thyroid carcinoma and papillary microcarcinoma.

Materials and Methods: A retrospective study was performed on 272 patients who had undergone a thyroidectomy. Age, sex, diagnosis, scintigraphy results,

fine needle aspiration biopsy (FNAB) results, frozen section results, surgery type, and pathology results of the patients were retrospectively reviewed. Also, tumor histopathology, multicentricity, and multifocality were reviewed in patients with a malignancy.

Results: The sex distribution was 84.2% female (n=225) and 15.8% male (n=43). The mean age at the time of surgery was 44.6 years (range, 16-77 years). Indications for surgery were malignancy diagnosed by FNAB, hyperthyroidism, compression symptoms, and cosmetic reasons. Preoperatively, malignancy or suspicion of malignancy was established in 107 patients (39.4%). Postoperatively, a malignancy was confirmed by pathological investigation in 67 patients (24.6%) consisting of papillary microcarcinoma in 33 patients (12.1%). A multinodular goiter was present in 29% of the patients (20/138 papillary microcarcinoma); 27.3% had Graves disease with a nodule (2/11 papillary microcarcinoma); 20.4% had a toxic multinodular goiter (6/59 papillary microcarcinoma); and 28.2% had a euthyroid nodular goiter (5/39 papillary microcarcinoma). A malignancy was not found in patients with Graves disease without a nodule and a toxic nodular goiter. A fine needle aspiration biopsy proved suspicious in 16 patients, and a malignancy was found in another patient with a papillary microcarcinoma. Frozen investigations diagnosed a malignancy in only 1 patient with a papillary microcarcinoma. In carcinoma patients with tumors larger than 1 cm in diameter, FNAB proved suspicious in 22 patients, found a malignancy in 10 patients, and proved benign in 2 patients. In the patients with tumors larger than 1 cm in diameter, frozen investigations found a carcinoma in 13 patients. An FNAB and a frozen section were favorable in the patients with thyroid carcinoma. On the other hand, in patients with a papillary microcarcinoma, preoperative and peroperative investigations were not helpful in diagnosing malignancy. Papillary carcinoma was found in 79.5% of the patients with thyroid carcinoma. There was no difference between multicentricity and multifocality of the tumor in persons with thyroid carcinoma and papillary microcarcinoma.

Conclusions: In this series, because patients with papillary microcarcinoma and thyroid carcinoma appeared similar, we believe that a FNAB should be performed in nodules smaller than 1 cm in diameter. On the other hand, because of the high incidence of papillary microcarcinoma, we believe that instead of a subtotal lobectomy, a total, or near-total lobectomy should be performed.

Key words: Thyroid carcinoma, papillary microcarcinoma, fine needle aspiration biopsy, frozen examination, cancer incidence.

Giriş

Tiroid kanserleri tüm malignitelerin %1'ini oluşturur ve histolojik bulguları, klinik görünüşleri, tedaviye cevap ve prognozları farklılık gösterir (1). Son yıllarda, papiller karsinom özellikle papiller mikrokarsinom oranında dikkate değer artış bildiren çalışmalar vardır (1-4). Amerika'daki bir klinik çalışmaya göre papiller mikrokarsinom prevalansı %6 olarak bulunmuş, buna göre 17.5 milyonun üzerinde kişinin tiroid kanseri olduğu varsayılmıştır (5). Buna rağmen bu ülkede bildirilen tiroid kanser prevalansı sadece 350 bin kişidir (6). Tiroid nodüllerinde etkin değerlendirme sonucu son 3 dekatta tiroid kanser insidansında 2.4 kat gibi yüksek artış bildirilmektedir (7). Bu artışa rağmen popülasyondaki tiroid kanserlerinin %2'si tespit edilebilmektedir. Tiroid kanserlerinin yarısından fazlasını papiller mikrokarsinomlar oluşturmaktadır (5). Yapılan otopsi çalışmalarında, tüm yaş gruplarında, insidental bulgu olarak papiller mikrokarsinom oranı %2.7 ile %36 arasında bildirilmektedir (4). Bu çalışmalar nüfusun önemli bir kısmında daha önce tespit edilmeyen tiroid kanseri olduğunu göstermektedir.

Dünya sağlık örgütü tarafından 10 mm'den küçük çaplı papiller tiroid karsinomları mikrokarsinom olarak tanımlanmıştır (8). Papiller mikrokarsinomların çoğu patolojik inceleme sırasında rastlantısal olarak saptanmaktadır (9,10). Çalışmada amacımız ameliyat ettiğimiz guatr hastalarında karsinom ve papiller mikrokarsinom vakalarının oranını araştırmaktı. Ayrıca ameliyat öncesi yapılan incelemelerin karsinom ve papiller mikrokarsinom tanısındaki önemini saptamaktı.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Konya Hastanesinde ağustos 2003- aralık 2007 tarihleri arasında ameliyat edilen 272 hastanın dosyaları geriye dönük incelendi. Kliniğimizde uygulanan ameliyat endikasyonlarımız; TİİAB incelemesinde malignite tanısı veya şüphesi olması, bası belirtileri,

hipertiroidi ve kozmetik nedenlerdi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı, sintigrafi, TİİAB, ameliyat tipi, frozen inceleme ve patoloji sonuçları kaydedildi. Hastaların hiçbirini boyun bölgesine daha önce radyasyon almamıştı. Ameliyat öncesi tüm hastalarda serum total ve serbest T3 ve T4 ile tiroid stimulan hormon, kalsiyum ve fosfor bakılmıştı. Hastalara en az bir kez boyun ultrasonografisi yapılmış ve akciğer grafisi çekilmişti. Malignite saptanan hastalarda tümör boyutu, patolojik tipi, multisentrititesi ile multifokalitesi ve yapılan ek tedaviler kaydedildi.

İstatistik Analiz

Ameliyat öncesi ve ameliyat sırasında yapılan incelemelerin malignite tanısında doğruluk oranını bulmada ROC testi ve eğrisi kullanıldı. Eğrinin altında kalan alan 0,7'nin üzerinde ise belirleyici olarak kabul edildi. İki gruba karşılaştırılmasında one-way ANOVA testi posthoc Scheffe düzeltmesi, iki grubun karşılaştırılmasında ise bağımsız örneklemeli T testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Hastaların 229 kadın (%84,2) 43'ü erkek (%15,8) ve yaşları 16-77 (44.6±12.1) arasındaydı. Multinodüler guatr (MNG) (%50.7) en fazla ameliyat öncesi tanıydı. Diğer tanılarda tablo 1'de gösterildi. 103 hastaya (%37.9) Tc99-perteknetat ile tiroid sintigrafisi çekilmişti ve en sık saptanan bulgu hipoaktif nodüldü (%16.2). Diğer sintigrafi sonuçları tablo 2'de verildi. Hastaların 225'ine (%82.7) ameliyat öncesi TİİAB yapıldı. 47 (%17.3) hastaya ise TİİAB yapılmadı. Bunlar nodül olmayan Graves hastaları, klinik olarak malignite düşünülmeyen hipertiroidi hastaları ve TİİAB istemeyen hastalardı. TİİAB sitolojisi 113 hastada (%41.5) benign, 96 hastada (%35.4) şüpheli bulundu. Diğer sonuçlar tablo 3'de verildi. Frozen inceleme 124 hastaya (%46) yapıldı ve en sık frozen sonucu 95 hasta ile (%34.9) benign bulguları. Diğer frozen sonuçları tablo 4'de verildi. En fazla total tiroidektomi ameliyatı yapıldı (176 hastaya (%64.7)). Yapılan diğer ameliyat tipleri tablo 5'de verildi.

Tablo 1. Hastaların tanı, patoloji sonucu ve malignite oranları.

Tanı	Benign	Papiller mikrokarsinom (%)	Karsinom (%)	Hasta sayısı (%)	Grupların kendi içindeki malignite oranı (%)
MNG	98	20 (%14.5)	20 (%14.5)	138 (%50,7)	29
Graves (nodül olan)	8	2 (%18.2)	1 (%9.1)	11 (%4,1)	27,3
Graves (nodül olmayan)	12	-	-	12 (%4,4)	0
TMNG	47	6 (%10.2)	6 (%10.2)	59 (%21,7)	20,4
ÖNG	28	5 (%12.8)	6 (%15.4)	39 (%14,3)	28,2
TNG	10	-	-	10 (%3,7)	0
Nüks MNG	2	-	1	3 (%1,1)	33,3
Toplam				272 (%100)	

MNG: Multinodüler guatr, TMNG: Toksik multinodüler guatr, ÖNG: Ötiroid nodüler guatr, TNG: Toksik nodüler guatr.

Tablo 2. Hastaların sintigrafi sonuçları.

Sintigrafi	Benign mikrokarsinom	Papiller	Karsinom	Hasta sayısı	%
Çekilmeyen	122	20	27	169	62,1
Hipoaktif nodül	36	3	5	44	16,2
Hiperaktif nodül	24	7	1	32	11,8
Hipo-hiperaktif nodül	6	-	-	6	2,2
Heterojen görünüm	12	3	1	16	5,9
Diffüz hiperplazi	5	-	-	5	1,8
Toplam				272	100,0

Tablo 3. Yapılan ameliyat tipleri.

Ameliyat	Benign	Papiller mikrokarsinom	Karsinom	Hasta Sayısı	%
TT	125	27	24	176	64,7
ULTT	46	3	7	56	20,6
BST	9	-	1	10	3,7
UTKLST	25	3	2	30	11
Toplam				272	100,0

TT: Total tiroidektomi, ULTT: Unilateral total tiroidektomi, BST: Bilateral subtotal tiroidektomi, UTKLST: Unilateral total kontrateral subtotal tiroidektomi.

Tablo 4. Hastaların frozen sonuçları.

Frozen	Benign	Papiller mikrokarsinom	Karsinom	Hasta sayısı	%
Yok	124	12	11	147	54
Benign	71	19	5	95	34,9
Malign	-	1	13	14	5,1
Karar yok	10	1	5	16	5,9
Toplam				272	100,0

Tablo 5. Hastaların TİİAB sitoloji sonuçları.

TİİAB	Benign	Papiller mikrokarsinom	Karsinom	Hasta Sayısı	%
Yok	44	3	-	47	17,3
Benign	99	12	2	113	41,5
Şüpheli	58	16	22	96	35,4
Malign	-	1	10	11	4
Yetersiz	4	1	-	5	1,8
Toplam				272	100,0

Tablo 6. Patoloji sonuçlarına göre benign, papiller mikrokarsinom ve karsinom çıkan hastaların yaş ve cinsiyetleri.

	Benign	Papiller mikrokarsinom	Karsinom	p
Yaş	45.5±11.9	45±11.7	38.9±12.2	.013
Cinsiyet (erkek/kadın)	34/171	3/30	6/28	.525

Ameliyat sonrası patoloji spesmenlerinin incelemesi sonrası 67 (%24.6) hastada malignite saptandı. Bu hastaların 34'ü (%12.5) 1 cm'den büyük çaplı tümör ve 33'ü (%12.1) papiller mikrokarsinomdu (Tablo 1). ROC analize göre papiller mikrokarsinomlarda yaş, cinsiyet, ameliyat öncesi tanı, sintigrafi, TİİAB sitolojisinin ve frozen incelemenin malignite tanısında anlamlı değeri olmadığı görüldü.

1 cm'den büyük çaplı tümör vakalarında ise TİİAB sitolojisinin ve frozen incelemenin malignite tanısında bağımsız belirleyici (tanı koydurucu) olduğu görüldü (ROC eğrisinin altında kalan alan; 0.87, 0.71, sırasıyla).

TİİAB sitolojisi şüpheli olan ve spesmen incelemesi sonucu papiller mikrokarsinom tanısı alan vakalarının altısında adenomatöz hiperplazi, 3'ünde nodüler hiperplazi, 1'inde Hurthle hücreli adenom, 1'inde Hashimoto tiroiditi, 1'inde folliküler adenom ek tanıydı. TİİAB sitolojisi şüpheli olan fakat spesmen incelemesi sonucu benign olan vakalarının sekizine Hashimoto tiroiditi, 8'ine folliküler adenom, 4'üne Hurthle hücreli adenom tanısı konuldu. Sonuç olarak bu çalışmada TİİAB sitolojisinin sensitivitesi (duyarlılık) %77.8, spesifitesi (özgüllük) %63.1, pozitif öngörü değeri %46.2, negatif öngörü değeri %87.6 ve doğruluk oranı %67.3 olarak bulundu.

Spesmen incelemesi sonucu benign olan vakalar ile papiller mikrokarsinom ve karsinom saptanan vakaların cinsiyet açısından farkı olmadığı görüldü. Fakat karsinom tanısı alan vakalarda yaş faktörünün spesmen inceleme sonucu benign ve papiller mikrokarsinom çıkan gruptan belirgin olarak düşük olduğu görüldü (Tablo 6).

Tablo 7. Patoloji sonucu malign olan vakalardaki tümör boyutlarına göre hasta sayıları.

Tümör Boyutu (mm)	Hasta sayısı	%
5 ≤	22	32.8
5-10	11	16.4
11-20	16	23.9
21-30	9	13.4
31-40	4	6
41 ≥	5	7.5

Patoloji sonucu malignite saptanan hastaların %32.8'sinde tümör çapı 5 mm'e eşit veya küçük ve %49.2'sinde 1 cm'e eşit veya küçük bulundu (Tablo 7). Papiller mikrokarsinom ve karsinom vakaları karşılaştırıldığında tümör boyutu ve tümör tiplerinin belirgin farklı olduğu fakat tümör multisentrisitesi ve multifokalitesi ile reoperasyon gerekliliği arasında istatistiksel fark olmadığı görüldü (Tablo 8).

Tablo 8. Papiller mikrokarsinom ve karsinom vakalarında tümör boyutu, tümör cinsi, tümör multisentrisitesi, tümör multifokalitesi ve yapılan ek tedaviler.

	Papiller mikrokarsinom	Karsinom	p
Tümör boyutu	3,8±2,8 (0.3-10 mm)	27,7±15,9 (11-70 mm)	.00
Tümör cinsi			
Papiller	33 (%100)	27 (%79.5)	.015
Foliküler	-	5 (%14.7)	
Papiller+ Foliküler	-	1 (%2.9)	
Hurthle hücreli	-	1 (%2.9)	
Tümör multisentrisitesi	11 (%33.3)	12 (%35.3)	.868
Tümör multifokalitesi	6 (%18,2)	12 (%35,3)	.118
Ek tedavi			.423
2. operasyon	6 (%18,2)	9 (%26,5)	
Takip	1	-	

Tartışma

Dünyanın çeşitli bölgelerinden özellikle papiller mikrokarsinomlarda olmak üzere, tiroid papiller kanseri insidansında artış bildirilmektedir (2,4,5,11-14). Bu artış konusunda çeşitli spekülasyonlar yapılmaktadır. Bazı araştırmacılar bu artışı radyasyona maruz kalma, iyot eksikliği, ailede tiroid kanseri öyküsü ile kişide guatr ve tiroid nodülü varlığı gibi potansiyel risk faktörlerine bağlamıştır (1-5,11,13). Yeni tanı diferansiye tiroid kanserlerinin yaklaşık %74'ü kadınlarda görülmekte ve bu durum kadınlık hormonlarının ve üreme faktörlerinin olası bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (15). Buna karşın bazı araştırmacılar bu artışı görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasında artış ve buna bağlı olarak subklinik hastaların teşhisine bağlamaktadır (3-5,11). Fakat artış sadece bu sebeplere bağlıysa diğer tip tiroid kanserlerinde, papiller tiroid kanserlerindeki artış gibi, artış olmamasının cevabı verilememektedir (4).

Ultrasonografi tiroid nodüllerinin sayı, yer ve boyutunun saptanmasında önemli rol oynar. Ayrıca ultrasonografi küçük ve derin nodüllere TİİAB yapılmasını sağlar. Ultrasonografik olarak malignite açısından yüksek riskli nodüller; hipoeoik, solid mikrokalsifikasyon içermesi, düzensiz kenarları olması, Doppler incelemede nodül merkezi kan akımı ve ön-arka çapının transvers çaptan fazla olması olarak sıralanmıştır (5,16,17). Ameliyat

öncesi değerlendirilmede ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans inceleme hastanın durumuna göre kullanılabilmeyle birlikte son yıllarda radyoaktif görüntüleme yöntemleri sadece TİİAB sitolojisi benign olan hipertiroid hastalarda önerilmektedir (16). Tiroid nodülleri olan hastalarda TİİAB sitolojisi ilk ve en sık kullanılan incelemedir ve hastaların cerrahi tedavi kararında esas rol oynar (16). Hastalarda diğer risk faktörleri olmasa bile TİİAB sitolojisinin şüpheli veya malign olması durumunda hastaya cerrahi tedavi uygulanmalıdır.

Yakın zamanda bildirilen bir çalışmada TİİAB'sinin kullanılmasında artışa bağlı olarak özellikle papiller mikrokarsinom tanısında artış bildirilmiştir (1). Son yıllarda bildirilen TİİAB sitolojisinin sensitivite ve spesifite verileri genellikle yüksek değerlerdedir (%90-92 ve %70-83, sırasıyla). Doğruluk oranı %80, pozitif öngörü oranı %46 ve negatif öngörü oranı %97 olarak bildirilmektedir (16,18). Bu çalışmada bizim oranlarımız bildirilen oranlardan daha düşük bulundu. Bunun nedenleri arasında 1 cm'den küçük nodüllere TİİAB'si yapmamamız ve 1 cm'den küçük kanser vakası oranımızın yüksek olmasına bağlı olabilir.

Çalışmaların önemli bir kısmında soliter tiroid nodüllerinde malignite olasılığının multinodüler guatrdan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (19,20). Buna karşılık bazı çalışmalarda multinodüler guatrdan malignite riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (21). Çalışmamızda soliter toksik guatr tanısı alan hastalarda maligniteye rastlamadık. Bunun dışındaki soliter ve multinodüler guatrlı hastalarda malignite oranının birbirine yakın olduğunu gördük. Graves hastalarındaki nodüllerde malignite oranını %38 gibi yüksek bildiren çalışmalar mevcuttur (22). Bu çalışmada da ultrasonografik olarak nodül bulunan Graves hastalarında malignite oranı %27.3 olarak bulundu.

Papiller tiroid kanserleri benzer histolojik görünümüne rağmen oldukça heterojen bir gruptur ve klinik gidişleri hastadan hastaya değişebilir (1,3). Papiller mikrokarsinomların çoğunun uzun dönem prognozları iyi olmakla birlikte bazen metastaz yapabilir ve daha agresif tedavi gerektirebilir (1,3-5,12,23,24). Hastaların karşılaştığı korku,

masraflar ve komplikasyonlar düşünülduğünde bu mikrokarsinomlarının teşhisinin hastaya yararı olup olmadığı, papiller karsinomların hangilerinin agresif hangilerinin durağan kaldığına dair risk faktörlerini gösterecek yeni araştırmalara, özellikle moleküler ve genetik spesifik ve sensitif belirteçlere ihtiyacımız vardır (3,5,23).

Papiller mikrokarsinomların klinik gidişi ve bunlara uygulanacak tedavi girişimleri içinde otörler arasında birbirine tam zıt görüşler vardır. Bazı otörler papiller mikrokarsinomu normal tiroid bulgusu olarak tarif edip agresif cerrahi girişim önermezken bazıları agresif cerrahi tedavi önermektedir (3-5,24). Geleneksel klinik uygulamada diferansiye tiroid kanserlerinde total tiroidektomi uygun cerrahi tedavi olarak kabul edilmiştir (4).

Sonuç olarak, bu çalışmada saptanan tiroid kanserlerinin yaklaşık yarısı papiller mikrokarsinomdu. Papiller mikrokarsinomların yaklaşık 2/3'ü 5 mm ve altında idi. Ameliyat öncesi yapılan incelemelerin ve frozen tetkikinin papiller mikrokarsinom tanısında yeterli güvenilirlikte olmadığı görüldü.

Bu çalışmada uzun dönem sonuçlarını değerlendirmedik. Ancak papiller mikrokarsinom ve karsinom grubunda tümörün multifokalitesi ve multisentrisitesi arasında anlamlı fark bulmadık. İki grup arasında tamamlayıcı tiroidektomi gerekliliği arasında da fark yoktu.

Ultrasonografi ile nodül tespit edilmeyen Graves hastalarında ve soliter toksik guatrli hastalarda maligniteye rastlamadık. Diğer hastalarda kanser oranı %20'nin üzerinde bulundu. Bunların yaklaşık yarısını papiller mikrokarsinom vakaları oluşturuyordu. Papiller mikrokarsinom tanısındaki gelişmeler sürmekte ve bunlara cerrahi ve klinik yaklaşım açısından süreç devam etmektedir. Bu seride papiller mikrokarsinomların karsinomlara yakın oranda çıkması özellikle ameliyat öncesi ve sırasındaki değerlendirmenin önemini arttırmakta, 1 cm'in altındaki nodüllere de ultrasonografi eşliğinde biyopsi yapılması gereğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Smalyte G, Miseikyte-Kaubriene E, Kurtinaitis J. Increasing thyroid cancer incidence in Lithuania in 1978-2003. *BMC Cancer* 2006; 6: 284.
2. Jacquot-Laperrière S, Timoshenko AP, Dumollard JM, Peoc'h M, Estour B, Martin C, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: incidence and prognostic factors. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264: 935-939.
3. How J, Tabah R. Explaining the increasing incidence of differentiated thyroid cancer. *CMAJ* 2007; 177: 1383-1384.
4. Kent WD, Hall SF, Isotalo PA, Houlden RL, George RL, Groome PA. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *CMAJ* 2007; 177: 1357-13061.
5. Ross DS. Editorial: predicting thyroid malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4253-4255.
6. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. 2006 SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003. Bethesda, MD: National Cancer Institute; http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/
7. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295: 2164-2167.
8. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer* 1989; 63: 908-911.
9. Drucker WD, Robbins RJ. Papillary microcarcinoma of the thyroid. In: Mazzaferri EL, Harmer C, Mallick UK, Kendall-Taylor, eds. *Practical management of thyroid cancer*. London, Springer; 2006, p 371.
10. 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: 1139-1147.
11. Colonna M, Guizard AV, Schwartz C, Velten M, Raverdy N, Molinie F, et al. A time trend analysis of papillary and follicular cancers as a function of tumour size: a study of data from six cancer registries in France (1983-2000). *Eur J Cancer* 2007; 43: 891-900.
12. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. *Ann Surg* 2007; 245: 366-78.
13. Prokopakis EP, Lachanas VA, Velegrakis GA, Tsiftsis DD, Moschandreas J, Chalkiadakis GE. Increased incidence of papillary thyroid cancer among total thyroidectomies in Crete. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136: 560-562.
14. Mitchell I, Livingston EH, Chang AY, Holt S, Snyder WH 3rd, Lingvay I, et al. Trends in thyroid cancer demographics and surgical therapy

- in the United States. *Surgery* 2007; 142:823-828.
15. Jemal A, Siegal R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106-130.
 16. Lansford CD, Teknos TN. Evaluation of the thyroid nodule. *Cancer Control* 2006; 13: 89-98.
 17. Polyzos SA, Kita M, Avramidis A. Thyroid nodules - stepwise diagnosis and management. *Hormones* 2007; 6: 101-119.
 18. Tee YY, Lowe AJ, Brand CA, Judson RT. Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review. *Ann Surg* 2007; 246: 714-720.
 19. Koh KB, Chang KW. Carcinoma in multinodular goitre. *Br J Surg* 1992; 79: 266-267.
 20. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot and occult thyroid nodules. *Am J Med* 1995; 99: 642-650.
 21. Pang HN, Chen CM. Incidence of cancer in nodular goitres. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36: 241-243.
 22. Boostrom S, Richards ML. Total thyroidectomy is the preferred treatment for patients with Graves' disease and a thyroid nodule. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136: 278-281.
 23. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Linn JG, Freel A, Yeh JJ, Stewart AK, et al. Utilization of total thyroidectomy for papillary thyroid cancer in the United States. *Surgery* 2007; 142: 906-913.
 24. Shaha A. Treatment of thyroid cancer based on risk groups. *J Surg Oncol* 2006; 94: 683-691.