

<sup>1</sup> Hilmi Güngör  
<sup>2</sup> Enis Arslan  
<sup>1</sup> Orhan Üreyen  
<sup>3</sup> Mustafa Emiroğlu  
<sup>2</sup> Haluk Recai Ünalp  
<sup>2</sup> Ercüment Tarcan

<sup>1</sup> İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir  
<sup>2</sup> Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir  
<sup>3</sup> Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir

Bu çalışma, 7. Cerrahi Araştırma Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur (7-9 Kasım 2013, Ankara)

Submitted/Başvuru tarihi:  
29.03.2014  
Accepted/Kabul tarihi:  
24.12.2014  
Registration/Kayıt no:  
14.03.367

**Corresponding Address / Yazışma Adresi:**

**Dr. Hilmi Güngör**

Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, İzmir

e-mail: gungorhilmi@yahoo.com

© 2012 Düzce Medical Journal  
e-ISSN 1307- 671X  
www.tipdergi.duzce.edu.tr  
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

## TİROİD PAPİLLER KANSERİNDE MULTİFOKALİTE İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER: 186 OLGUNUN ANALİZİ

### Factors Related to Multifocality in Papillary Thyroid Cancer: Analysis of 186 Cases

#### ÖZET

**Amaç:** Papiller tiroid kanseri (PTK) tiroid malignitelerinin en sık görülen tipidir ve tüm tiroid kanserlerinin %70-80'ini oluşturmaktadır. Çalışmamızın amacı PTK'nde multifokalite ile ilişkili faktörleri araştırmaktır.

**Yöntem:** Kliniğimizde Mayıs 2005 - Temmuz 2009 tarihleri arasında tiroidektomi yapılan ve PTK saptanan olgular multifokaliteyi etkileyen faktörler yönünden olgu dosyası ve bilgisayar hasta kayıt sisteminde geriye dönük incelendi.

**Bulgular:** Çalışma kriterlerimize uyan 26 kadın 160 erkek toplam 186 olgu dahil edildi. Patolojik incelemede 67 (%36) olguda tek nodül, 119 (%64) olguda multinodülerite bulundu. PTK 137 (%73.6) olguda unifokal, 49 (%26.4) olguda multifokal idi. Tümör çapı 103 (%55.4) olguda 1 cm'in altında, 83 (%44.6) olguda 1 cm ve üstü olarak bulundu. Tümör çaplarının 0,5-4 cm (ort:1.78, SD:1.1) arasında değiştiği görüldü. Multinodülerite saptanan 119 olgunun 49'unda (%41.1) multifokalite bulunurken tek nodül olan 67 olgunun hiçbirisinde multifokalite bulunmadı (P:0.001) . Yaş grupları ve cinsiyet ile fokalite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi (sırasıyla P:0.9, ve 0.44) .

**Sonuç:** Çalışmamızda tümör boyutunun, cinsiyetin, nodül boyutunun, seçilen operasyon tipinin, kapsül ve vasküler invazyonun multifokaliteyi etkilemediğini; etkileyen en önemli ve tek faktörün multinodülerite olduğu saptanmıştır. Bu yüzden preoperatif dönemde tanı koyulabilen multinodüler PTK olgularında multifokalite olasılığı için total tiroidektomi yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Papiller tiroid kanseri, multifokalite, tiroid cerrahisi.

#### ABSTRACT

**Objective:** Papillary thyroid cancer (PTC) is the most common type of thyroid cancer, and it accounts for 70-80% of all malignancies of the thyroid gland. The aim of the present study was to investigate the factors associated with multifocality in PTC.

**Materials and Methods:** The medical records of the patients (patient charts, computerized patient registry), who underwent thyroidectomy in our clinics between May 2005 and July 2009 and who were found to have PTC, were retrospectively reviewed for the factors affecting multifocality.

**Results:** A total of 186 cases (26 females [14%] and 160 males [86%]) were included in the study. The histopathological examination revealed a single nodule in 67 cases (36%) and multiple nodules in 119 cases (64%). PTC was unifocal in 137 cases (73.6%) and multifocal in 49 cases (26.4%). The tumor diameter was smaller than 1 cm in 103 patients (55.4%) and at or above 1 cm in 83 patients (44.6%). The tumor diameter range was 0,5-4 cm (M:1.78, SD:1.1). Of 119 patients who were found to have multiple nodules, 49 (41.1%) were found to have multifocality, and the remaining 67 patients with single nodule did not have any multifocality. There were no significant statistical analysis between age and gender about multifocality.

**Conclusion:** The present study showed that tumor size, gender, nodule size, selected operation type, capsule, and vascular invasion did not affect multifocality, and the presence of multiple nodules was the most single important factor affecting multifocality. Therefore, the authors suggest that total thyroidectomy should be performed in patients with multinodular PTC diagnosed preoperatively due to the possibility of multifocality.

**KeyWords:** Papillary thyroid cancer, multifocality, thyroid surgery

## GİRİŞ

Tiroid kanseri endokrin malignitelerinin en sık görülen tipidir ve endokrin maligniteli olgulardaki önemli oranda ölüm nedenlerinden biridir (1). Tiroid kanser insidansı hem ABD hem de diğer ülkelerde diğer kanser türlerinden daha hızlı olarak artmaktadır (2, 3). Papiller tiroid kanseri (PTK) tiroid malignitelerinin en sık görülen tipidir ve tüm tiroid kanserlerinin %70-80'ini oluşturmaktadır (4, 5).

Postoperatif yapılan patolojik incelemeler PTK'nın %18-%87 multifokal olarak yerleştiğini ve bu odakların dominant nodül ve etrafında küçük mikrokarsinom odakları içerdiğini gösterilmiştir (6). PTK boyun lenf nodu metastazı olsa bile çok iyi davranışlı ve iyi prognozlu bir tümördür. Ancak tümörün histolojik özelliklerine göre davranışı değişebilmektedir (5). Bu olgularda prognozu etkileyen en önemli faktörler tümör boyutu, tanı anında olgunun yaş, tiroid dışı invazyon, agresif histolojik tip ve uzak metastazdır (7, 8). Ayrıca multifokalite servikal lenf nodu metastazı ve reyonel nüks riskini arttırmaktadır (9). Agresif histolojik alt tipli olgularda cerrah daha dikkatli olmalıdır (10). Servikal lenf nodu metastazı survival açısından önemsiz olsa da lokal ve bölgesel nüksü arttırmaktadır (11). Uzak metastazı çok nadir olsa da akciğer, kemik, mediastinel lenf nodları, pankreas ve meme bilinen metastatik organlarıdır (12).

Zheng ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada multifokal PTK'da artmış bölgesel lenf nodu metastazını, lokal rekürrens ve uzak metastazı soliter PTK'ya göre istatistiksel olarak daha yüksek bulmuşlar. Ayrıca bu çalışmada olguların multifokalite grubunda solitere göre daha ileri evrede olduğu belirtilmektedir. Multifokal tümörlerde agresif tedavi protokolleri önerilmektedir (14). Bu hastalığın tedavisi tümörün özelliğine göre değişmekle birlikte cerrahi sonrası radyoaktif iyot ablasyonu(RAI) ve duruma göre radyoterapi içermektedir. RAI özellikle mikroskopik tümörleri yok etmede, rekürrensi önlemede ve yaşam süresini uzatmada cerrahi sonrası etkindir (5). Total tiroidektomi lobektomiye göre yaşam süresini arttıracığı düşünülmektedir. Total tiroidektominin komplikasyonlarından korkulsa da bu oran % 5 den daha azdır (15).

Çalışmamızda PTK'da multifokalitenin sık görülmesi ve rekürrenste etkili bir faktör olması nedeniyle, tiroidektomi uygulanan olgularda multifokalite ile ilişkili faktörleri ve multifokalitenin uygulanacak operasyon tipini belirlemedeki rolü araştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. ve 4. Genel Cerrahi Kliniklerinde Mayıs 2005 - Temmuz 2009 tarihleri arasında tiroidektomi yapılan 1137 olgunun dosyası çalışmanın amacı için geriye dönük incelendi.

PTK saptanan hastaların yaşı, cinsiyeti, radyolojik ve patolojik olarak nodül çapı, iğne aspirasyon biopsisi (İAB), operasyon tipi, patolojik tümör çapı, multinodülerite, kapsül invazyonu, vasküler invazyon yönünden değerlendirildi. Veri kayıtlarının tamamına ulaşılamayan, uzak organ metastazı ve palyatif tiroidektomi uygulanan PTK'lı olgular çalışma dışı bırakıldı. Multifokalite; en büyük tümör dışında aynı lobda ya da karşı lobda başka bir veya birkaç adet tümör odağı varlığı olarak kabul edildi. Bu faktörler ile PTK'da multifokalite arasındaki istatistiksel ilişki araştırıldı. İstatistiksel analizde Pearson Chi-Square test kullanıldı.  $P < 0.05$  olanlar anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Tiroidektomi uygulanan çalışma kriterlerine uygun yaşları 16 - 80 arasında değişen (ort:50.1, SD:14.2) 26 kadın (%14), 160 erkek (%86) toplam 186 olgu çalışmaya dahil edildi. 46 (%24.7) olgu 40 yaşın altında, 88 (%47.3) olgu 40 - 60 yaş arasında ve 52 (%28) olguda 60 yaş üstünde idi.

Klinik ve radyolojik (Tiroid ultrasonu- US) olarak nodül çapları

**Tablo 1:** İAB sonucu ile fokalite arasında ilişki.

İAB	Unifokalite	Multifokalite	p
<b>Benign</b>	79 (57.7%)	27 (55.1%)	<b>0.058</b>
<b>Non-diagnostik</b>	33 (24.1%)	6 (12.2%)	
<b>Malign</b>	8 (5.8%)	8 (16.3%)	
<b>Kuşkulu</b>	17 (12.4%)	8 (16.3%)	

37 (%19.9) olguda 1 cm'den küçük, 149 (%80.1) olguda 1 cm ve daha büyüktü. Olgulara yapılan preop İAB'de 106 (%57) olguda benign, 16 (%8.6) olguda malign ve 25 (%13.4) olguda kuşkulu, 39 (%21) olguda nondiagnostik sitoloji saptanmıştır. İAB'si benign 106 olgunun 27 (%25.4)'sinde, malign 16 olgunun 8 (%50)'inde, kuşkulu 25 olgunun 8 (%32)'inde, tanısal olmayan 39 olgunun 6 (%15,3)'sında multifokalite saptanmıştır ( İAB ile fokalite ilişkisi Tablo 1'de özetlenmiştir) .

Fokalite açısından 137 (%73.6) olgunun unifokal, 49 (%26.4) olgunun multifokal olduğu saptandı. Patolojik incelemede 67 (%36) olguda tek nodül, 119 (%64) olguda multinodülerite mevcuttu. Multinodülerite saptanan olguların 49'unda (%41.1) multifokalite bulunurken tek nodül olan 67 olgunun hiç birisinde multifokalite bulunmadı. Soliter nodüllerde unifokalite istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p:0.001$ ) (Tablo 2). Tümör çaplarının 0,5-4 cm (ort:1.78, SD:1.1) arasında değiştiği görüldü. Tümör çapı 103 (%55.4) olguda 1 cm'in altında, 83 (%44.6) olguda 1 cm ve üstü olarak bulundu (ort:1.78, SD:1.1) . Tümör çapı ile fokalite ilişkisi saptanmadı ( $p:0.96$ ). Kapsül invazyonu 38 (%20.4) olguda pozitif iken 121 (%65) olguda negatifti. 26 (%14) olguda vasküler invazyon bulundu. Kapsül ve vasküler invazyon fokalite açısından istatistiksel olarak anlamsızdı (sırasıyla  $p:0.07$  ve  $0.37$ ) (Tablo 2). <40 yaş grubundaki 46 olgunun 11 (%23.9)'inde, 40-60 yaş arası 86 olgunun 24 (%27.9)'ünde ve 60 yaş üstündeki 52 olgunun 14 (%26.9)'ünde multifokalite saptandı. Yaş grupları ile fokalite durumları istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p:0.9$ ). 26 kadın olgunun 6 (%23)'da ve 160 erkek olgunun 43 (%26.8)'de multifokalite bulunmuştur ( $p:0.44$ ). Total tiroidektomi yapılmış olan 101 olgunun 26'sında, subtotal tiroidektomi yapılmış olan 47 olgunun 11'inde, tamamlayıcı tiroidektomi yapılmış olan 8 olgunun 4'ünde ve lobektomi yapılmış olan 30 olgunun 8'inde multifokalite saptandı. Olgulara yapılan operasyon tipi ile multifokalite arasında istatistiksel anlamlı sonuç bulunmadı ( $p:0.46$ ).

## TARTIŞMA

Multipl ayrı ve eş zamanlı tümörlere sahip olma anlamına gelen multifokalite; total yerine subtotal tiroidektomi yapılan olgularda rekürrens nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir (16). PTK nedeniyle cerrahi uygulanan olgularda patolojik analizlerde genellikle multifokal tümör odakları saptanmaktadır (6). Tipik primer tümör odağı 1 cm'den büyüktür ve sıklıkla yanında 1 cm'den küçük başka mikrokarsinom olarak adlandırılan odaklar barındırmaktadır. Multifokal tümörlerde lenf nodu ve uzak metastaz riskinde artış ile reyonel nüks riskinde artış ile ilişkilidir. Tüm bunlardan dolayı multifokal PTK olgularına agresif tedavi uygulanmalıdır (14). PTK nedeni ile lobektomi yapılanlarda çıkarılan lobda multifokalite saptanması durumunda ve/veya preop dönemde yapılan US'de karşı lobda da nodülleri bulunan olgularda tamamlama tiroidektomisi yapılmalıdır (17, 18). Bunların aksine multifokal tümörlerde odak sayısındaki artışın(>3) lenf nodu metastazı veya invazyon riskini arttırmadığını savunan yazarlarda vardır (13). Benzer şekilde

**Tablo 2:** Tümör çapı, nodül çapı, kapsül invazyonu, damar invazyonu ve multinodülerite ile fokalite arasındaki ilişki.

	Unifokalite	Multifokalite	p
<b>Tümör çapı</b>			
<1 cm	76 (73.8%)	27 (26.2%)	0.964
≥1 cm	61 (73.5%)	22 (26.5%)	
<b>Nodül çapı</b>			
<1 cm	27 (19.7%)	10 (20.4%)	0.916
≥1 cm	110 (80.3%)	39 (79.6%)	
<b>Nodül sayısı</b>			
Soliter	67 (48.9%)	0 (.0%)	0.001
Multinodüler	70 (51.1%)	49 (100.0%)	
<b>Kapsül invazyonu</b>			
Yok	94 (68.6%)	27 (55.1%)	0.074
Var	24 (17.5%)	14 (28.6%)	
Bilinmiyor	27 (14.5%)		
<b>Vasküler invazyon</b>			
Yok	116 (84.7%)	44 (89.8%)	0.375
Var	21 (15.3%)	5 (10.2%)	

multifokal odakların unilateral veya bilateral loblarda yer almasının önem arz etmediği de belirtilmektedir (19). Multifokalite her ne kadar kötü prognostik gösterge olarak bilinse de; Zheng ve arkadaşları (13) 368 vakalık serilerinde 10 yıllık survivalin fokalite açısından istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Serimizde ultrasonografik olarak saptanan nodül çapları 1 cm'den küçük olan 37 hastanın 10'unda multifokalite tespit edilirken, nodül çapları 1 cm ve üzerinde olan 149 olgunun 39'unda (%79.6) multifokalite tespit edildi. Preop ultrasonografik olarak bulunan nodül çapları ile multifokalite arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0.53).

Ayrıca histopatolojik incelemede tümör çapı 1 cm'den küçük olan 103 olgunun 27 (%26.2)'sinde, çapı 1 cm ve daha büyük olan 83 olgunun 22 (%26.5)'inde multifokalite saptanmıştır. Histopatolojik olarak da tümör çapı ile fokalite arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Ancak multinodülerite ile multifokalite arasında ise istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görüldü (p<0.05).

Multifokal PTK sık olarak görülmesine rağmen bu odakların orjini net olarak saptanamamıştır. Bu odaklar tek bir tümörün organ içi metastazı olabileceği gibi ayrı ayrı progenitör hücrelerden kaynaklanan ayrı odaklar da olabilir. Bu iki görüşü de destekleyen yayınlar mevcuttur. İlk görüşü destekleyen yazarlar küçük kanser odaklarının büyük olan kanser odağı ile aynı histolojik tipte olduğunu ayrıca tüm tiroid bezini içine alan kapsüllü olduğunu ve kapsül içinde bağımsız bir lenfatik akım olduğunu belirtmektedirler (20). Ancak yapılan genetik testler sonucunda multifokal odakların ayrı progenitör hücrelerden kaynaklandığı saptanmıştır (4, 21, 22). Bizim çalışmamızda multifokalitenin vasküler ya da kapsül invazyonu yönünden istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p>0.05).

Çalışmamızda yaş ve cinsiyet ile multifokalite arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Yaş ve cinsiyetin operasyon seçiminde önemli faktörler olmadığını düşünebiliriz. Tüm tiroidektomi yapılan olgular incelendiğinde bayanların daha fazla olduğunu tespit ettik. Ancak kayıtlarımızda ilginç olarak tiroid papiller kanserin erkeklerde %85'lere varan oranlarda daha fazla saptandığını gördük. Literatüre baktığımızda ise PTK'lı olguların yaklaşık olarak %70-%82'lik kısmını bayan olgular oluşturmaktadır (13, 23). Bu sonuç bölgesel bir farklılığı düşündürülebileceği gibi, özellikle erkeklerde total tiroidektomi operasyonunun tercih edilmesi gerektiği sonucuna da varabiliriz. Multinodülerite ile multifokalite arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görüldü. Multinodülerite saptanan 119 olgunun

49'unda (%41) multifokalite bulunurken tek nodül olan 67 olgunun hiçbirisinde multifokalite bulunmadı. Multinodüler guatr olgularında saptanabilecek papiller kanser ve multifokalite olasılığına karşı seçilecek operasyonun her zaman total tiroidektomi olması gerektiği, tek nodül olan olgularda ise daha geniş serilere ihtiyaç olduğu ve lobektomi yapılabileceği sonucunu çıkarabiliriz.

Tümör çapları ile multifokalite arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmadı. Papiller tiroid kanserlerinde 1 cm'in üzerindeki olgular yanında 1 cm'in altındaki olgularda da multifokalite olabileceği saptandı. Bu sonuç papiller mikrokarsinomda rekürrensi azaltabilmek için total tiroidektominin seçilmesi gereken cerrahi yöntem olduğunu düşündürmektedir.

Tiroid kanseri sıklıkla nodül zemininde gelişmekte olup toplumun %4-7'sinde nodül görülür ve bunların %4-5'inde kansere rastlanır (24, 25). Tiroid nodüllerinde ultrasonografi ve İAB preop dönemde yapılması gereken önemli tetkiklerdir(23). Bizim olgularımızın tamamına İAB yapılmış olmasına rağmen sadece %43 olguda preoperatif PTK tanısı konabilmişti. Ayrıca İAB ve multifokalite arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Sonuç olarak; çalışmamıza göre tümör boyutu, cinsiyet, nodül boyutu, uygulanan operasyon tipi, kapsül ve vasküler invazyon multifokaliteyi etkilemez iken, etkileyen en önemli faktör multinodüleritedir. Bu yüzden preoperatif dönemde tanı koyulabilen multinodüler PTK'lı olgularda multifokalite olasılığına karşı seçilecek operasyonun total tiroidektomi olması gerekir, Soliter PTK'da ise unifokalite yada multifokalitenin karar vermede tek başına yetersiz olacağını düşünmekteyiz. Ek olarak İAB'nin PTK tanısında ki güvenilirliği için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report an 53 856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995. *Cancer* 1998;83:2638-48.
- Davies L, Welch HG. Thyroid cancer survival in the United States: observational data from 1973 to 2005. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:440-4.
- Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte DB, Marechaud R, Niccoli SP, Nocaudi M, Orgiazzi J, Schlumberger M, Wemeau JL, Cherie LC, Vathaire FD. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol* 2004;150:133-9.
- Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, Suziki K, Lida Y, Kawaoi A. Multiple thyroid involvement (intra glandula rmetastasis) in papillary thyroid carcinoma: A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer* 1992;70:1585-90.
- Gonzalez R, Molina RB, Burciaga RGC, Gastelum MGP, Frechero NM, Rodríguez SS. Papillary Thyroid Carcinoma: Differential diagnosis and prognostic values of its different variants: Review of the literature. *ISRN Oncology* 2011, Article ID 915925, 9 pages.
- De Matos PS, Ferreira AP, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgic series. *Endocr Pathol* 2006;17:165-73.
- Roti E, DegliUberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2008;159:659-73.
- Pazaitou-Panayiotou K, Capezzone M, Pacini F. Clinical

- features and therapeutic implication of papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid* 2007;17:1085-92.
9. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid: prognostic significance of lymph node metastasis and multiplicity. *Cancer* 2003;98:31-40.
  10. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head and Neck* 2011;33(7):1052-9.
  11. Lee BJ, Wang SG, Lee JC, Son SM, Kim IJ, Kim YK. Level IIb lymph node metastasis in neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2007;133(10):1028-30.
  12. Hoie J, Stenwig AE, Kullmann G, Lindegaard M. Distant metastases in papillary thyroid cancer: a review of 91 patients. *Cancer* 1988;61(1):1-6.
  13. Zheng XQ, Wang C, Xu M. Progression of solitary and multifocal papillary thyroid carcinoma – a retrospective study of 368 patients. *Chin Med J* 2012;125(24):4434-9.
  14. Lin X, Finkelstein SD, Zhu B, Silverman JF. Molecular analysis of multiple papillary thyroid carcinoma. *J Mol Endocrinol* 2008;41:195-203.
  15. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, Van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 1998;124(6):958-64.
  16. Giles Y, Boztepe H, Terzioğlu T, Tezelman S. The advantages of total thyroidectomy to avoid reoperation for incidental thyroid cancer in multinodular goiter. *Arch Surg* 2004;139:179-82.
  17. Koo BS, Lim HS, Lim YC, Yoon YH, Kim YM, Park YH, Rha KS. Occult contralateral carcinoma in patients with unilateral papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17(4):1101-05.
  18. Kim ES, Kim TY, Koh JM, Kim Y, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61(1):145-8.
  19. Kim HJ, Sohn SY, Jang HW, Kim SW, Chung JH. Multifocality, but not bilaterality, is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2013;37(2):376-84.
  20. Iida F, Yonekura M, Miyakawa M. Study of intraglandular dissemination of thyroid cancer. *Cancer* 1969;24:764-71.
  21. Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2005;352(23):2406-12.
  22. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Papillary thyroid carcinoma: a study of its many morphologic expressions and clinical correlates. *Pathol Annu* 1985;20:1-44.
  23. Lin YK, Sheng JM, Zhao WH, Wang WB, Yu XF, Teng LS. Multifocal papillary thyroid carcinoma: clinical analysis of 168 cases. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2009;47(6):450-3.
  24. Lin JD, Chen ST, Chao TC, Hsueh C, Weng HF. Diagnosis and therapeutic strategy for papillary thyroid microcarcinoma. *Arch Surg* 2005;140:940-5.
  25. Carpi A, Nicolini A, Casara D, Rubello D, Plizzo MR. Nonpalpable thyroid carcinoma, clinical controversies on preoperative selection. *Am J Clin Oncol* 2003;26:232-5.