

KLİNİK ÇALIŞMA

Tiroid kitleleri: 131 olgunun değerlendirilmesi

Thyroid masses: an analysis of 131 cases

Dr. Sedat ÇAĞLI, Dr. İmdat YÜCE, Dr. Ali BAYRAM, Dr. Ercihan GÜNEY

Amaç: Tiroid kitlesi tanısıyla ameliyat edilen hastalar geriye dönük olarak incelendi.

Hastalar ve Yöntemler: 1993-2007 yılları arasında tiroid kitlesi öntanısıyla ameliyat edilen 131 hastanın (80 erkek, 51 kadın) klinik bulguları, histopatolojik sonuçları ve uygulanan tedavi yöntemleri değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %48.1'inde benign, %51.9'unda malign tiroid kitlesi saptandı. Cinsiyet dağılımı benign tümörlü grupta 41 kadın (%65), 22 erkek (%35); malign tümörlü grupta 39 kadın (%57), 29 erkek (%43) şeklindeydi. Histopatolojik tanılara göre en sık rastlanan benign tiroid kitlesi multinodüler guatr (n=57, %43.5), malign tümör ise papiller karsinom (n=50, %38.2) idi. Benign tümörlü hastalarda şikayet süresi ortalama 58 ay, malign tümörlü hastalarda 30 ay bulundu.

Sonuç: Tiroid ameliyatları kulak burun boğaz hastalıkları kliniğinde artarak uygulanan baş-boyun cerrahisi prosedürlerinden biri haline gelmiştir.

Anahtar Sözcükler: Tiroid bezi/patoloji; tiroid neoplazileri/epidemioloji/cerrahi; tiroid nodülü/tanı/cerrahi.

Objectives: We retrospectively analyzed patients undergoing surgery for thyroid masses.

Patients and Methods: A total of 131 patients (80 males, 51 females) who underwent surgery for thyroid masses between 1993 and 2007 were evaluated with respect to clinical findings, histopathologic diagnoses, and treatment modalities.

Results: The thyroid masses were found benign in 48.1% and malignant in 51.9% of the patients. Forty-one females (65%) and 22 males (35%) had benign thyroid masses, while 39 females (57%) and 29 males (43%) had malignant thyroid masses. According to histopathologic results, the most common benign and malignant diagnoses were multinodular goiter (n=57, 43.5%) and papillary carcinoma (n=50, 38.2%), respectively. The mean duration of complaints was 58 months for benign and 30 months for malignant tumors.

Conclusion: Thyroid operations are becoming increasingly common in otorhinolaryngologic surgical procedures.

Key Words: Thyroid gland/pathology; thyroid neoplasms/epidemiology/surgery; thyroid nodule/diagnosis/surgery.

Tiroid bezinin enflamatuvar, otoimmün ve neoplastik hastalıkları tiroid kitlesi olarak karşımıza çıkabilir. Malign neoplastik olaylar diğerlerine nazaran oldukça nadirdir. Hem benign hem de malign tiroid hastalıkları kadınlarda daha sık gözlenir ve artan yaşla birlikte görülme oranları artar. Tiroid bezi hastalıkları difüz büyüme, nodül veya bunların birlikteliği şeklinde ortaya çıkar.^[1]

Nodüler guatr, tiroid bezi içerisinde değişik bölgelerde gözlenen ve anormal büyüme potansiyeli olan küçük altgrup foliküler hücrelerin hiperplazisi sonucu oluşur. Tek bir nodül şeklinde ya da birden fazla nodül içeren multinodüler guatr (MNG) şeklinde görülebilir.^[2] Multinodüler guatr, tüm dünyada en sık gözlenen endokrin patolojisidir, yaklaşık olarak 500-600 milyon insanı etkilemektedir.^[3]

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı (Department of Otolaryngology, Medicine Faculty of Erciyes University), Kayseri, Turkey.

* Dergiye geliş tarihi - 22 Kasım 2007 (Received - November 22, 2007). Yayın için kabul tarihi - 9 Mayıs 2008 (Accepted for publication - May 9, 2008).

* İletişim adresi (Correspondence): Dr. İmdat Yüce, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Talas Yolu, 38039 Kayseri, Turkey. Tel: +90 352 - 437 49 37 / 21431 Faks (Fax): +90 352 - 437 91 64 e-posta (e-mail): imdatyuce@hotmail.com

Tiroid bezi neoplazileri değişik şekillerde sınıflandırılabilir. Son yıllarda ayrıntılardan özellikle kaçınıldığı gözlenmektedir. Tiroid beziyle ilişkili neoplaziler, öncelikle benign, malign ve sınır (davranışı net olarak belirlenemeyen) kitleler olarak ayrılabilir.

Foliküler dokudan gelişen ve en çok kadınlarda, özellikle 30 yaştan sonra gözlenen adenom en sık görülen benign tiroid neoplazisidir. Dünya Sağlık Örgütü tiroid bezinin benign neoplazilerini foliküler adenomlar ve diğerleri olarak ayırmıştır.^[4]

Tiroid malignensileri tüm vücut kanserlerinin ortalama olarak %1'ini oluşturur. Büyük bir kısmı tiroid bezinin foliküler hücrelerinden gelişen iyi diferansiye (papiller hücreli ve foliküler hücreli tiroid karsinomları) tümörlerdir ve bunlar oldukça iyi bir prognoza sahiptir. Daha az oranda gözlenen, ancak daha agresif seyreden malignensiler, medüller tiroid karsinomu, insüler karsinom, anaplastik karsinom, yassı epitel hücreli karsinom, sarkom ve metastatik karsinomlar gibi patolojilerdir.^[1]

Bu çalışmada, kliniğimizde tiroid kitlesi tanısıyla ameliyat edilen hastalar geriye dönük olarak incelendi ve tiroid kitleleri konusundaki deneyimlerimiz sunuldu.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Ocak 1993 - Eylül 2007 tarihleri arasında tiroid kitlesi tanısıyla 163 hasta ameliyat edildi. Dosyasına ulaşılan 131 hasta çalışmaya alındı. Hastaların cinsiyeti, yaşı, şikayetleri, şikayet süreleri, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonuçları ve histopatolojik tanıları kaydedildi. Malign tümörler AJCC 2002 TNM evrelemesine göre değerlendirildi.^[5] Hastalara yapılan ameliyat çeşitleri, komplikasyonlar belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 80'i kadın (%61), 51'i erkek (%39) idi. Cinsiyet dağılımı, benign tümörlerde 41 kadın (%65), 22 erkek (%35); malign tümörlerde ise 39 kadın (%57), 29 erkek (%43) şeklindeydi. Tiroid kitlesi olan hastaların yaş ortalaması 46 bulundu; benign tümörlü grupta ortalama yaş 43.8, malign tümörlü grupta 48.1 idi. Histopatolojik tanılara göre yaş ve cins dağılımı Tablo I'de gösterildi.

Hastaların hepsinde boyun ön veya yan tarafında şişlik şikayeti vardı. On beş hasta sadece boyun yan tarafında şişlik nedeniyle başvurdu. Eşlik eden diğer şikayetler sırasıyla solunum sıkıntısı (9 hasta), yutma güçlüğü (5 hasta), ağrı (5 hasta), ses kısıklığı (4 hasta), hemoptizi (2 hasta), sinirlilik (1 hasta) idi. Benign tümörlü hastalarda şikayet süresi ortalama 58 ay, malign tümörlü hastalarda ise 30 aydı.

Yetmiş beş hastanın İİAB sonuçlarına ulaşıldı. En sık sitopatolojik tanı nodüler guatr (%27) idi (Tablo II). En fazla yapılan ameliyat total tiroidektomi (%37) idi. Histopatolojik tanılara göre yapılan ameliyatlara dağılımı Tablo III'te, yapılan ameliyatların yıllara göre dağılımı Şekil 1'de gösterildi. Malign tümörlü grupta en fazla evre I ve evre IVA tümöre rastlandı (Tablo IV). Diferansiye tiroid karsinomu olan tüm hastalara ameliyat sonrasında adjuvan radyoaktif iyot tedavisi uygulandı. Diferansiye olmayan karsinomlu hastalarda, ek tedavi olarak dördünde radyoterapi, ikisinde kemoterapi ve radyoterapi uygulandı. Lenfoma tanılı hastalar kemoradyoterapi ile tedavi edildi.

En sık rastlanan komplikasyon geçici hipokalsemi (12 hasta) idi. Diğer komplikasyonlar sırasıyla; kalıcı hipokalsemi (5 hasta), geçici vokal kord paralizisi (3 hasta), yara yeri enfeksiyonu (3 hasta), şilöz

TABLO I
HİSTOPATOLOJİK TANILARA GÖRE YAŞ VE CİNS DAĞILIMI

	Kadın	Erkek	Ort. yaş	Toplam	Yüzde
Benign	41	22	43.8	63	48.1
Nodüler guatr	37	20	44.0	57	43.5
Foliküler adenom	4	2	42.0	6	4.6
Malign	39	29	48.1	68	51.9
Papiller karsinom	29	21	47.9	50	38.2
Medüller karsinom	2	4	41.1	6	4.6
Anaplastik karsinom	3	3	60.3	6	4.6
Foliküler karsinom	3	1	41.3	4	3.0
Lenfoma	2	-	52.0	2	1.5

TABLO II
İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ SONUÇLARI

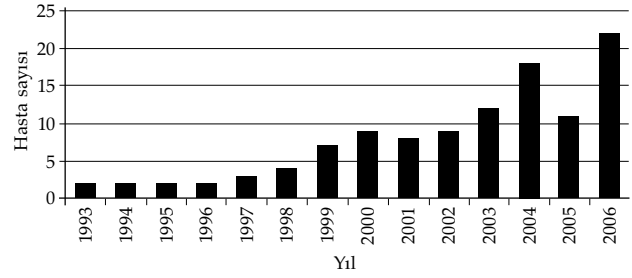
Tanımlar	Sayı	Yüzde
Nodüler guatr	20	27
Papiller karsinom	14	19
Benign lezyon	10	13
Malign lezyon	9	12
Tanımsal olmayan (non-diagnostik)	8	10
Şüpheli lezyon	7	9
Foliküler lezyon	5	7
Anaplastik karsinom	2	3
<i>Toplam</i>	75	100

fistül (3 hasta), kalıcı vokal kord paralizisi (2 hasta), kanama (2 hasta), Horner sendromu (1 hasta), nervus hipoglossus felci (1 hasta) idi. Kalıcı vokal kord paralizisi olan iki hasta da nervus laringeus inferior tümör infiltrasyonu nedeniyle kaybedildi.

TARTIŞMA

Nodüler guatr kadınlarda daha sık olmak üzere, toplumda yaklaşık olarak %4-5 düzeyinde görülür. İyot yönünden yetersiz coğrafik bölgelerde bu oranlar, ilerleyen yaşla doğru orantılı olmak üzere, erkeklerde %23, kadınlarda %46'lara kadar çıkmaktadır.^[6] Nodüler guatr kadınlarda daha fazla gözlenir. Bunun nedeni açık değildir ve konu ile ilgili çeşitli görüşler vardır.^[7,8] Çalışmamızda da MNG'li hastaların %65'i kadın, %35'i erkek idi.

Multinodüler guatrli hastalarda, eşlik eden kanser olasılığı soliter tiroid nodüllerine yakın bir orandadır (yaklaşık %10) ve bu oran %16'lara kadar



Şekil 1. Tiroidektomi yapılan hastaların yıllara göre dağılımı.

çıkabilmektedir. Multinodüler guatr ve kanser birlikteliği, fonksiyon görmeyen nodüllerde ve erkeklerde daha fazladır.^[9,10] Multinodüler guatrli hastaların çoğunluğu asemptomatiktir. Semptomların ortaya çıkması ile birlikte hastalar boyunda belli belirsiz bir gerginlikten; tiroid bezinin büyümesi devam ettiğinde dispne, disfaji ve belirsiz bir alt göğüs ağrısından yakınır. Tiroidin mediastine doğru aşırı büyümesi sonucu superior vena kava tıkanıklığı gelişebilir. Multinodüler guatr ile birlikte rekürren larengeal sinir paralizisi olağan değildir. Böyle bir tablo hemen daima MNG ile birlikte olan bir karsinomu akla getirmelidir. Yine, MNG ile birlikte boyunda ayrıca palpe edilen lenf nodu varlığında da malignensi düşünülmelidir. Guatr bazen de çekilen rutin bir göğüs grafisinde ortaya çıkarılabilir.^[1] Nodüler guatrli hastaların çoğunluğu ötiroiddir. Multinodüler guatrli hastalarda hipotiroidi gelişmesi son derece nadir olduğundan, eğer böyle bir durum varsa tanıda yanlışlık olma ihtimali yüksektir ve bunlar genel olarak Hashimoto tiroiditli hastalardır.^[1] Palpasyon, ultrasonografi ve radyoizotop çalışmalar malign bir lezyonu ayırt etmekte

TABLO III
HİSTOPATOLOJİK TANILARA GÖRE YAPILAN AMELİYAT ÇEŞİTLERİ

	Lump	HT	NTT	TT	TT+BD	Tamam	Tamam+BD	Debulk
Benign								
Multinodüler guatr	4	20	8	22	-	3	-	-
Foliküler adenom	2	3	1	-	-	-	-	-
Malign								
Papiller karsinom	-	-	-	17	26	3	4	-
Medüller karsinom	-	-	-	1	5	-	-	-
Anaplastik karsinom	-	-	-	2	1	-	-	3
Foliküler karsinom	-	-	-	4	-	-	-	-
Lenfoma	-	-	-	2	-	-	-	-
<i>Toplam</i>	6	23	9	48	32	6	4	3

Lump: Lumpektomi; HT: Hemitiroidektomi (Tek taraflı lobektomi+istmusektomi); NTT: Near-total tiroidektomi; TT: Total tiroidektomi; Tamam: Tamamlayıcı tiroidektomi; BD: Boyun diseksiyonu; Debulk: Kitle küçültülmesi.

TABLO IV
TİROİD KARSİNOMU OLAN HASTALARIN EVRELERİ
(LENFOMALAR HARİÇ)

	Sayı	Yüzde
Evre I	21	31.8
Evre II	11	16.7
Evre III	7	10.6
Evre IVA	21	31.8
Evre IVB	4	6.1
Evre IVC	2	3.0
<i>Toplam</i>	66	100.0

genellikle yetersiz kalırlar. Ultrasonografi tek veya birden fazla, basit ve mikst yapıdaki kistlerin tanınmasında, boynun diğer kısımlarının, özellikle lenf nodu varlığının araştırılmasında oldukça yararlıdır. İleri görüntüleme yöntemleri, guatrın uzanımları, komşu dokular ile ilişkisi ve yapısının değerlendirilmesinde yararlı bilgi sağlar.^[1] Kesin tanı için İİAB'den yararlanmak akılcı olacaktır. Tek bir nodül ile seyreden guatlarda İİAB'de sorun yoktur. Ancak, MNG'li hastalarda hangi nodüllerden örnek alınacağı konusunda zaman zaman tereddütler yaşanmaktadır. Bu durumda her bir tiroid lobundaki en belirgin bir veya iki nodülden örnek alınması uygun olacaktır.

Asemptomatik ve benign hastalıklı olgularda yıllık TSH ölçümü ve tiroid palpasyonu ile takip, önerilebilecek bir yaklaşım şeklidir. Multinodüler guatrlı hastalarda tedavi hipertiroidi, bası bulguları, karsinom olasılığı ve kozmetik nedenler ile gündeme gelir. Tedavi seçenekleri tıbbi tedavi, radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahi tedavi olarak özetlenebilir.^[3] Çalışmamızda MNG'de en sık uygulanan ameliyatlarda total tiroidektomi ve hemitiroidektomi idi.

Foliküler adenomlar genel olarak kapsüllü, soliter lezyonlardır ve değişik büyüklükte olabilirler. Atipik adenomların metastaz özelliği nedeniyle erken bir foliküler karsinomdan ayırt edilmeleri gerekir. Bu iki tümörün ayırıcı tanısının sitolojik inceleme ve frozen ile yapılması son derece zordur. Çalışmamızda tüm tiroid kitleri içinde hastaların %4.6'sında foliküler adenom tanısı kondu. Foliküler adenom tanısı, genel olarak İİAB sonucuyla şüphelenilen nodülün cerrahi sırasındaki bulguları ve histopatolojik incelemesi sonrasında konur. Foliküler karsinomdan ayırt edilebilmesi için kapsül ve damar invazyonu bulunup bulunmadığı mutlaka araştırılmalıdır. Yüksek düzeyde hücre içeren adenomlarda İİAB'nin

benign/malign ayırımındaki yetersizliği, cerrahi girişim endikasyonunu gündeme getirecektir.^[1]

Tedavide nodülün çevresindeki normal tiroid dokusuyla birlikte çıkartılmasının (nodülektomi) yeterli olabileceği şeklinde yaklaşımlar olmasına karşın, kanaatimizce total lobektomi daha güvenilir olacaktır. Geçirilmiş radyasyon öyküsü bulunan hastalarda bir lobun tamamını, istmusu ve karşı lobun çok az bir kısmını geride bırakacak şekilde yapılacak totale yakın bir tiroidektomi daha uygun bir seçim olacaktır.^[11] Çalışmamızda tedavide her üç ameliyat çeşidi de uygulanmıştır.

Diferansiye tiroid kanseri gelişmesiyle ilgili çeşitli faktörler tanımlanmıştır. İyonize radyasyon göze çarpan risk faktörlerinden biridir.^[12-14] Tiroid kanseri gelişiminde önemli diğer faktörler, ailevi geçiş ve çevresel etkenlerdir. Endemik guatr bölgelerinde yaşayanlarda artmış karsinom oranı anlamlıdır. Bu konuyu araştırmak üzere yapılan çalışmalarda çeşitli sonuçlar ortaya konmuştur.^[15,16] Kadınlarda daha fazla gözlenen hastalık nedeniyle diğer hormonlarla ilişki gündeme gelmiştir. Çalışmamızda diferansiye karsinomu olan hastaların %59'u kadındı. Puberte çağında kadınlarda belirgin olan üstünlüğün menoz döneminde kaybolduğu gözlenmektedir.^[17]

Tiroid kanserleri kendisini çok değişik şekillerde gösterebilir. Boyun ön tarafında şişlik, lenf nodu, ses kısıklığı, basınç ve gerginlik hissi, boyun ağrısı, dispne ve disfaji en fazla rastlanan semptomlardır. Çalışmamızda boyunda şişlik en fazla rastlanan yakınmaydı. Malign tiroid kitlesi görülen hastaların %22'sinde ilk başvuru şikayeti yalnızca boyun yan tarafında şişlik idi. Çalışmamızda foliküler karsinomun daha az görülmesinin nedeni, bu karsinomların boyun metastazlarının göreceli olarak daha az olması ve dolayısıyla bu hastaların kulak burun boğaz hastalıkları kliniğine daha az başvurması olabilir.

Tiroid kanserlerinde belirgin bir nodülden yola çıkılarak tanı konması en sık rastlanan şekildir. Büyük çoğunluğu iyi diferansiye tipler olmak üzere, tiroid kanserlerinin çoğu (%80-85) kendisini belirti vermeyen, yavaş büyüyen tiroid nodülü ile gösterir. Bu durumda, tiroid kanseri açısından hastanın risk taşıyıp taşımadığı göz önüne alınarak, dikkatli ve kapsamlı bir öykü alınmalı ve fizik muayene sonunda gerekli laboratuvar (TSH ölçümü, İİAB gibi) ve radyolojik incelemeler yapılarak tanıya gidilmelidir. Boyun ve uzak metastazlar, araştırıldıktan sonra total tiroidektomi ve gerekli görülürse boyun diseksiyonu

eklenerek tedavi edilir.^[1] Biz, N₀ boyunlu, yüksek prognostik endeksli papiller karsinomlu hastalarda fonksiyonel boyun diseksiyonu yapılmasından yanayız. Foliküler karsinomda ise N₀ boyunda profilaktik bir boyun diseksiyonu yapılmasına gerek yoktur. Çalışmamızda papiller karsinomu olan 50 hastanın 26'sına boyun diseksiyonu yapılırken, foliküler karsinomlu hiçbir hastaya boyun diseksiyonu yapılmadı.

Tiroid medüller karsinomları, tüm tiroid malignensilerinin yaklaşık %7'sini oluşturur. Çalışmamızda bu oran %9 idi. Diferansiye tiroid karsinomlarından daha kötü seyirli olan bu tümörler, tiroidin 1/3 üst kısımlarında bulunan parafoliküler C hücrelerinden gelişir. Ailesel ve sporadik şekilleri vardır. Ailesel medüller karsinom, MEN II'nin otozomal dominant komponentidir ve kalıtsaldır.^[1] Tümör tiroid içinde multifokal olduğundan ve genellikle radyoaktif iyotu tutmadığı için tedavide total tiroidektomi şarttır. Çalışmamızda altı hastanın hepsine de total tiroidektomi yapıldı ve bunların beşi boyun diseksiyonu ile birlikte idi. Ameliyat sonrası radyoterapi ve kemoterapi gibi adjuvan tedavilerin etkileri tartışmalıdır.

Anaplastik karsinomlar tüm tiroid kanserlerinin %5-14'ünü oluşturur ve oldukça ölümcül seyredir. Olguların çoğu 60 yaş üzerindedir. Çalışmamızda kanserler arasında anaplastik karsinom oranı %9, ortalama yaş ise 60.3 idi. Çok az sayıdaki ve sınırlı tümörü olan hasta dışında, cerrahi küratif bir şekilde uygulanmamaktadır. Kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonları tedavide kullanılabilir. Prognoz oldukça kötü olup, tanıdan itibaren altı ay süreyle yaşayabilen hasta sayısı çok azdır.^[1]

Tiroid lenfoması, tüm tiroid malignensilerinin %2'den az bir kısmını oluşturur. Büyük çoğunluğu Hodgkin dışı B-hücreli (difüz large B-cell) tipindedir. Tedavide sıklıkla radyoterapi ile kombine edilmiş kemoterapi kullanılmaktadır.^[1] Çalışmamızda da tiroid lenfoması olan iki hasta benzer şekilde tedavi edildi.

AJCC evrelemesinde, 45 yaşından küçük olan ve uzak metastazı olmayan diferansiye karsinomlu hastaların hepsi evre I olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda diferansiye karsinomu olan hastaların 18'inin 45 yaşından küçük olması evre I sayısını artırmıştır. Yine bu evreleme sisteminde VI. bölge dışı boyun metastazları N_{1b} olarak kabul edilmektedir. N_{1b} hastalar da evre IVA olarak sınıflandırılmaktadır. Çalışmamızda boyun evresi N_{1b} olan hasta sayısı 24 idi. N_{1b} hastaların çok olmasının da evre IVA sayısını artırdığı kanısındayız.

Sonuç olarak, tiroid ameliyatları kulak burun boğaz hastalıkları kliniğinde artarak uygulanan baş-boyun cerrahisi prosedürlerinden biri haline gelmiştir.

KAYNAKLAR

1. Güney E. Tiroid ve paratiroid neoplazmaları. In: Çelik O, editör. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2002. s. 750-800.
2. Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography. Arch Intern Med 1995;155:2418-23.
3. Day TA, Chu A, Hoang KG. Multinodular goiter. Otolaryngol Clin North Am 2003;36:35-54.
4. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. Histological typing of thyroid tumours. In: International Histological Classification of Tumors. World Health Organization. 2nd ed. Berlin: Springer; 1988. p. 3-4.
5. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, Morrow M, editors. AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York: Springer; 2002.
6. Knudsen N, Perrild H, Christiansen E, Rasmussen S, Dige-Petersen H, Jorgensen T. Thyroid structure and size and two-year follow-up of solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. Eur J Endocrinol 2000;142:224-30.
7. Dumont JE, Lamy F, Roger P, Maenhaut C. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. Physiol Rev 1992;72:667-97.
8. Peter HJ, Studer H, Groscurth P. Autonomous growth, but not autonomous function, in embryonic human thyroids: a clue to understanding autonomous goiter growth? J Clin Endocrinol Metab 1988;66:968-73.
9. Koh KB, Chang KW. Carcinoma in multinodular goitre. Br J Surg 1992;79:266-7.
10. Mathai V, Idikula J, Fenn AS, Nair A. Do long-standing nodular goitres result in malignancies? Aust N Z J Surg 1994;64:180-2.
11. Beahrs OH. Workshop on late effects of irradiation to the head and neck in infancy and childhood. Radiology 1976;120:733-4.
12. Robbins J, Merino MJ, Boice JD Jr, Ron E, Ain KB, Alexander HR, et al. Thyroid cancer: a lethal endocrine neoplasm. Ann Intern Med 1991;115:133-47.
13. Shore RE. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. Radiat Res 1992;131:98-111.
14. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiat Res 1995;141:259-77.
15. Franceschi S, Fassina A, Talamini R, Mazzolini A, Vianello S, Bidoli E, et al. Risk factors for thyroid cancer in northern Italy. Int J Epidemiol 1989;18:578-84.
16. Franceschi S, Talamini R, Fassina A, Bidoli E. Diet and epithelial cancer of the thyroid gland. Tumori 1990;76:331-8.
17. dos Santos Silva I, Swerdlow AJ. Sex differences in the risks of hormone-dependent cancers. Am J Epidemiol 1993;138:10-28.