

Papiller Tiroid Kanserinde Santral ve Lateral Lenf Nodu Metastazı Gelişimine Etkili Klinikopatolojik Faktörler

Evren Besler¹, Bülent Çitgez¹, Nurcihan Aygün¹, Hakan Mustafa Köksal¹, Mustafa Fevzi Celayir¹, Mehmet Mihmanlı¹, Sıtkı Gürkan Yetkin¹, Mehmet Uludağ¹

ÖZET:

Papiller tiroid kanserinde santral ve lateral lenf nodu metastazı gelişimine etkili klinikopatolojik faktörler

Amaç: Papiller tiroid kanserinde lenf bezi metastazı sıklığı. Bu çalışmada papiller tiroid kanserli hastalarda lenf bezi metastazını etkileyen faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Mart 2012 - Aralık 2013 tarihleri arasında papiller tiroid kanseri tanısı ile tiroidektomi ile birlikte santral ve lateral boyun diseksiyonu uygulanan 32 (24K, 8E) hastanın verileri retrospektif incelendi. Santral ve lateral metastaz gelişimi üzerine yaş, cinsiyet, T evresi, ekstratiroidal yayılım, multifokalite ve lenfovasküler invazyonun etkisi değerlendirildi.

Bulgular: Bu hastaların 12'sine total tiroidektomi ve unilateral santral boyun diseksiyonu, 20'sine total tiroidektomi ve bilateral santral boyun diseksiyonu uygulandı. 12 hastaya ek olarak terapötik unilateral lateral boyun diseksiyonu uygulandı. T evresi sırasıyla T1: 23, T2: 6, T3: 3 idi. Yirmi hastada (%62.5) lenfovasküler invazyon, 22 hastada (%68.75) multifokalite, 16 hastada (%50) ekstratiroidal yayılım saptandı. 32 hastanın 19'unda (%59.4) santral metastaz, 9'unda (%28.1) lateral metastaz saptandı. Santral metastaz gelişimi; tiroid dışı yayılım varlığında ($p<0.05$), multifokalite varlığında ($p<0.01$) ve lenfovasküler invazyon varlığında ($p<0.01$) anlamlı olarak yüksek bulundu. Lateral metastaz santral metastaz varlığında ($p<0.01$) anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sonuç: Papiller tiroid kanserinde lenf nodu metastazı sık olup, öncelikle santral bölge lenf nodlarında metastaz ortaya çıkmaktadır. Tiroid dışı yayılım, multifokalite ve lenfovasküler invazyon varlığında santral metastaz riski yüksektir. Santral metastaz gelişen hastalarda lateral metastaz gelişime riski daha yüksektir. Preoperatif lenf nodu metastazını kesin olarak ortaya koyabilecek net bir klinik veya patolojik bulgu olmamasına rağmen, tüm hastalar ameliyat öncesi görüntüleme yöntemleri ile lenf düğümü metastazı ve ekstratiroidal yayılım açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Papiller tiroid kanseri, lenf bezi metastazı, tiroid dışı yayılım, multifokalite, lenfovasküler invazyon

ABSTRACT:

The clinicopathological factors influent on central and lateral neck lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma

Objective: Regional lymph node metastases are common in papillary thyroid cancer. In this study we aimed to evaluate the factors affecting central and lateral neck lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer.

Material and Method: The clinical and pathological findings of 32 patients with papillary thyroid cancer who had undergone total thyroidectomy plus central and lateral compartment dissection were retrospectively analyzed between March 2012 and December 2013. The affect of age, gender, T stage, extrathyroidal extension, multifocality and lymphovascular invasion on central and lateral lymph node metastasis were evaluated.

Results: 12 of patients underwent total thyroidectomy and unilateral central neck dissection, 20 of patients underwent total thyroidectomy and bilateral central neck dissection. 12 of them underwent additional therapeutic unilateral lateral neck dissection. T stage was T1:23, T2:6, T3:3. In twenty patients (62.5%) lymphovascular invasion, in 22 patients (68.5%) multifocality, in 16 patients (50%) extrathyroidal extension were identified. Central lymph node metastasis on 19 of 32 patients (59.4%) and lateral metastasis on 9 of 32 patients (28.1%) were identified. Central neck lymph node metastases were significantly higher in patients with extrathyroidal extension ($p<0.05$), multifocality ($p<0.01$), and lymphovascular invasion ($p<0.01$). Lateral neck lymph node metastases were higher in patients with central neck lymph node metastases ($p<0.01$).

Conclusion: The neck lymph node metastasis is common and central metastasis occur initially. The occurrence risk of central metastasis is higher in patient with extrathyroidal extension, multifocality and lymphovascular invasion. The occurrence risk of lateral metastasis is higher in the patients with central metastasis. Although there is no certain clinical and pathological indicator of lymph node metastasis, all patients should be evaluated carefully for lymph node metastasis and extrathyroidal extension radiologically before.

Key words: Papillary thyroid carcinoma, lymph node metastasis, extrathyroidal extension, multifocality and lymphovascular invasion

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2015;49(1):25-30



¹Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Bülent Çitgez,
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul-Türkiye

E-posta / E-mail:
evrenbesler@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
12 Haziran 2014 / June 12, 2014

Kabul tarihi / Date of acceptance:
7 Ağustos 2014 / August 7, 2014

GİRİŞ

Yeni ortaya çıkan diferansiye tiroid kanserlerinin %90'dan fazlasını papiller tiroid kanseri (PTK) oluşturmaktadır (1). PTK'da lenf nodu metastazı sık görülmektedir.

Yetişkinlerde yaklaşık %35 hastada makroskopik lenf nodu metastazı saptanırken, mikroskopik olarak bu oran %80'lere çıkmaktadır (2,3). Lenf nodu metastazının mortalite üzerine etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda lenf nodu metastazının prognozu etkilemediği bildirilse de (4), son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle 45 yaşın üzerinde hastalardaki lenf nodu metastazının mortalite artışı ile ilgili olduğu bildirilmiştir (5). Mortalitenin aksine lenf nodu metastazının lokal rekürens ve uzak metastaz açısından risk faktörü olduğu bildirilmektedir (6). PTK'de ilk tedaviden sonra uzun hastalık spesifik survi elde edilebilmektedir. İlk tedavi ve tümör evresine bağlı olarak birkaç dekatta %20-30 rekürens ortaya çıkmakta, bunların 2/3'ü tedaviden sonraki ilk dekatta görülmektedir (1). Ohio State serisinde median 16.6 yıllık izlemde toplam rekürens oranı %23.5 olup, %17.8'lik lokal rekürens %74'ünü lenf nodu rekürensi oluşturmaktadır (7). Bu nedenle sık görülen lenf nodu metastazı, hastaların takibinde rekürens gelişimi açısından önemli faktördür. Ayrıca PTK'da proflaktik santral diseksiyon halen tartışmalı konudur (3). Klinik olarak lenf nodu metastazı tüm hastalarda gelişmemekte, lenf nodu gelişimi ile ilgili faktörlerin bilinmesi, riskli hastalarda proflaktik santral boyun diseksiyonunun değerlendirilmesinde ve rekürens açısından hastaların takibinde katkı sağlayabilir. Biz de bu amaçla lenf nodu metastazı gelişimi üzerine etkili klinikopatolojik özellikleri değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2012- Aralık 2013 tarihleri arasında PTK tanısı alan hastalardan, tiroidektomi ile birlikte santral, gerektiğinde terapötik lateral boyun diseksiyonu uygulanan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) ile PTK veya PTK şüpheli hastalar lenf bezi metastazı açısından preoperatif ultrasonografi (USG) ile değer-

lendirildi. USG'de lateral lenf bezi metastaz şüphesi olan hastalarda lenf bezinden İİAB alınarak metastaz açısından patolojik olarak değerlendirildi. İİAB'de PTK şüphesi olan hastalara intraoperatif frozen inceleme yapılarak PTK tanısı doğrulandı. Tüm hastalara total tiroidektomi uygulandı. Tümör boyutu 2 cm altında olan, klinik ve ultrasonografik olarak ekstratiroidal yayılımı olmadığı düşünölen hastalarda preoperatif USG'de veya intraoperatif santral bölgede büyümüş şüpheli lenf bezi olduğunda santral boyun diseksiyonu uygulandı. Şüpheli lenf bezi frozen inceleme ile incelendi. Metastaz varlığında bilateral, metastaz saptanmaz ise unilateral santral boyun diseksiyonu (USBD) uygulandı. Klinik ve ultrasonografik olarak santral bölgede metastazı olmayan, boyutu 2 cm altında olanlardan klinik ve ultrasonografik olarak ekstratiroidal yayılımı olduğü düşünölen ve 2 cm üzerindeki tümörlerde proflaktik USBD uygulandı. Bu hastalardan intraoperatif frozen ile kanıtlanmış santral metastatik lenf bezi olan hastalara ise bilateral santral boyun diseksiyonu (BSBD) uygulandı. Lateral bölgede şüpheli lenf bezi olan hastaların lenf bezlerinden preoperatif yapılan İİAB ile lenf bezi metastazı ispatlanarak, metastaz varlığında terapötik lateral boyun diseksiyonu (LBD) uygulandı. LBD yapılan hastalara BSBD uygulandı. TNM sistemine göre T evresine göre tümörün boyutu değerlendirildi (8). Yaş 45 yaş altı ve üstü olarak değerlendirildi. T1 0-2cm arası, T2, 2.1-4 cm arası, T4 4 cm üzeri tümör olarak ayrıldı. Ekstratiroidal yayılım ayrı olarak değerlendirildiği için 4 cm'den küçük minimal ekstratiroidal yayılımı olsa da tümör büyüklüğü hangi T evresinde ise o evrede değerlendirildi. Çevre organlara invaze tümörlü hasta olmadığı için T4 evresi değerlendirmede kullanılmadı. Santral ve lateral metastaz gelişimi üzerine yaş, cinsiyet, T evresi, ekstratiroidal yayılım, multifokalite ve lenfovasküler invazyonun etkisi değerlendirildi. Bunlara ek olarak lateral metastaz gelişimi üzerine; santral metastaz varlığı, santral metastatik lenf nodu sayısı (1-5 arası, 6-10 arası, 10 üzeri olarak 3 kategoriye ayrıldı), santral metastatik lenf nodu kapsül dışı yayılım varlığının etkisi değerlendirildi.

Verilerin karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U", "Ki-kare", "Fisher'in Kesinlik Testi" kullanıldı. P<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu dönem içinde tedavi edilen ve yaş ortalaması 45.7 ± 15.4 olan 32 hasta çalışmaya alındı. Olguların 24 (%75)'ü kadın, 8 (%25)'i erkekti. Hastaların bulguları Tablo 1'de özetlendi. Bu hastaların 12'ine total tiroidektomi ve unilateral santral boyun diseksiyonu (USBD), 20'sine total tiroidektomi ve bilateral santral boyun diseksiyonu uygulandı. 12 hastaya ek olarak terapötik tek taraflı lateral boyun diseksiyonu uygulandı.

Tablo 1: Hastaların özellikleri

Özellikler	n
Yaş	44.97±17.78
Cins K/E	24 / 8
Ameliyat tipi	
TT+USBD	11
TT+BSBD	9
TT+USD+LBD	1
TT+BSBD+LBD	11
T evresi (T1/T2/T3)	23 / 6 / 3
Lenfovasküler invazyon (var/yok)	20 / 12
Multisentrisite (var/yok)	22 / 10
Ekstratiroidal yayılım (var/yok)	16 / 16
Santral metastaz (var/yok)	19 / 13
Lateral metastaz (var/yok)	9 / 23

landı. T evresi sırasıyla T1: 23, T2: 6, T3: 3 hastada saptandı. Yirmi hastada (%62.5) lenfovasküler invazyon, 22 hastada (%68.75) multifokalite, 16 hastada (%50) ekstratiroidal yayılım saptandı. 32 hastanın 19'unda (%59.4) santral metastaz, 9'unda (%28.1) lateral metastaz saptandı.

Santral metastaz gelişimi; tiroid dışı yayılım varlığında ($p < 0.05$), multisentrite varlığında ($p < 0.01$), lenfovasküler invazyon varlığında ($p < 0.01$) anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 2). Lateral metastaz santral metastaz varlığında ($p < 0.01$) anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 3).

TARTIŞMA

Tiroid kanserinde yapılan diseksiyonun profilaktik veya terapötik olmasına, genişliğine bağlı olarak santral metastaz oranı %60-75 ve lateral metastaz oranı %25-75 arasında bildirilmektedir (9-11). Bizim serimizde santral metastaz oranı %59.4, lateral metastaz oranı %28.1 idi. Bununla birlikte klinik makroskopik lenf nodu metastazına göre (2), santral bölgedeki yüksek metastaz oranı 2 cm üzeri tümör-

Tablo 2: Santral metastaz gelişimi ile ilişkili özelliklerin değerlendirilmesi

Klinikopatolojik özellikler	Santral metastaz +	Santral metastaz -	p
Cins E/K (n)	4/15	4/9	0.684
Yaş <45/>45	11/8	6/8	0.667
Tümör Boyutu (n) [cm]	12/4/3	11/2/0	0.262
T1[0-2] /T2[2.1-4] /T3[>4]			
Tiroid dışı yayılım (n)	13 (%81.3)	3 (%18.8)	0.029
Multisentrisite (n)	17 (%77.3)	5 (%22.7)	0.005
Lenfovasküler invazyon (n)	16 (80.0)	4 (%20.0)	0.007

Tablo 3: Lateral metastaz gelişimi ile ilişkili özelliklerin değerlendirilmesi

Klinikopatolojik özellikler	Lateral metastaz +	Lateral metastaz -	p
Cins E/K (n)	2/7	6/17	1,0
Yaş (<45/>45)	5/4	4/1	0.580
Tümör Boyutu (n) [cm]	6/2/1	17/4/2	0.919
T1[0-2] /T2[2.1-4] /T3[>4]			
Tiroid dışı yayılım (n)	6	10	0.433
Multisentrisite (n)	8	14	0.210
Lenfovasküler invazyon (n)	8	12	0.106
Cerrahi sınır pozitifliği (n)	4	4	0.176
Santral metastaz varlığı (n)	9 (%47.4)	10 (%52.6)	0.004
Santral metastatik lenf bezi kapsül dışı yayılım (n)	5	2	0.592
Santral metastatik lenf bezi sayısı (n)	2/5/2	7/1/2	0.067
1-5/6-10/>10			

lerde ve 2 cm altı ekstratiroidal yayımlı tümörlerde yaptığımız profilaktik santral boyun diseksiyonu ile ilişkili olabilir. Lateralde profilaktik diseksiyon yapmadığımız için bu oran klinik serilerle uygunluk göstermekte idi. Boyunda lenf akımı ipsilateral medialden laterale, sonra da karşı laterale doğrudur. Bu nedenle santral bölgede lenf nodu insidansı daha yüksektir. Nadiren santral bölgede tutulum olmadan lateral bölgede atlama metastazı olabilmektedir (12).

Literatürde bazı çalışmalarda santral ve/veya lateral lenf nodu tutulumu ile ilgili risk faktörleri değerlendirilmiştir (13-19).

Lenf nodu metastazı gelişme riski 45 yaş altındaki hastalarda 45 yaş üzerine göre daha yüksektir (14). Çocuklar ve adolesanlarda lenf nodu metastaz oranı %80'e çıkmaktadır (20). Mikropapiller tiroid kanserinde santral metastaz gelişimi ile ilgili yapılan meta-analizde, 45 yaş üstü ve altı hastalarda anlamlı fark saptanmamıştır (21). Bizim çalışmamızda da hem santral hem de lateral metastaz açısından yaş grupları arasında anlamlı fark saptamadık.

Çalışmada hem santral hem de lateral lenf nodu metastazı için cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı. Schumann ve ark. (14) erkek cinsiyette lenf nodu metastaz insidansının anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirdiler. Bununla birlikte mikropapiller tiroid kanserinde lenf nodu metastazı ile cinsiyetin ilişkisi saptanmamıştır (21).

Tümör çapı ile santral ve lateral metastaz insidansı arasında direkt ilişkili bulunmuştur (19,22). Çalışmada tümör çapı artması ile lenf nodu metastazı açısından anlamlı fark saptanmaması ve tümör çapı arttıkça metastaz oranı artmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark olmamasının çalışmadaki vaka sayısının sınırlı olması ile ilgili olduğu kanısındayız. Ito ve ark. (18) 2 cm'den büyük PTK'leri hem mikroskopik santral hem de mikroskopik lateral lenf nodu metastazı için en güçlü bağımsız öngörü faktörü olarak belirlemiştir. Dört cm'den büyük tümörlü hastalarda daha küçük tümörlere göre ameliyatta lenf nodu metastazı varlığı 2-6 kat yüksektir (14,22). Diğer bir çalışmada ise 2 cm'nin altındaki PTK'de tümör çapı lenf nodu metastazı açısından bağımsız öngörü faktörü olarak saptanmadı (23). Bununla birlikte mikropapiller tiroid kanserlerinde 5 mm'den büyük tümör-

lerde 5 mm'den küçük tümörlere göre santral metastaz riski anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (21).

Reddy ve ark. (16) 2 cm'den küçük tümörlerde lenf nodu metastazı ile tümör çapı arasında ilişki saptamamalarına rağmen, vasküler invazyon ve yumuşak doku invazyonu ile lenf nodu metastazı arasında pozitif ilişki saptamışlardır. Alzahrani ve ark. (23)'nün çalışmasında da ekstratiroidal yayılım lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da ekstratiroidal yayılım ve lenfovasküler invazyon varlığında santral metastaz anlamlı olarak yüksekti.

Çalışmamızdaki diğer bir histolojik özellik olan multifokalite santral metastaz açısından anlamlı faktördür. Salter ve ark. (19) multifokaliteyi hem tek taraflı hem de 2 taraflı santral bölge metastazı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Multifokal mikropapiller tiroid kanserlerinde de santral lenf nodu metastazı insidansı yüksektir (21).

Uzak metastazlı hastalarda da lenf nodu metastaz olasılığı daha yüksektir (14). Lokal invaziv tümör varlığı ve tiroglobulin düzeyinde belirgin artış lenf nodu metastazı için olası risk faktörleri arasında bildirilmiştir (23). Ayrıca ileri yaş, az diferansiye tümör varlığı, tutulan lenf nodunun fazlalığı, uzak metastaz mediastinal lenf nodu tutulumu ile ilişkili faktörler olarak bildirilmiştir (24).

Lateral metastaz varlığının santral metastaz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (25). Çalışmamızda lateral lenf nodu metastazı sadece santral lenf nodu metastazı varlığında anlamlı olarak yüksekti. Salter ve ark. (19)'nün çalışmasında ise ipsilateral boyun metastazı multifokaliteyle ve çapla ilişkili bulunmuşken, bilateral boyun metastazı sadece multifokalite ile ilişkili bulunmuştur. İlk ameliyatta makroskopik lenf nodu tutulumu bölgesel lenf nodu rekürensisi ile ilişkili bulunmuştur (26). TNM evrelemesinde lateral lenf nodu metastazı santral lenf nodu metastazına göre daha ileri evreyi ifade etmektedir (8). Rekürens oranı lateral metastazlı hastalarda santral metastazlı hastalara göre yüksek ve rekürens zamanı kısadır (22). Çalışmamızda lateral lenf nodu metastazı açısından santral lenf nodu metastaz sayısına göre fark saptamadık. Literatürde metastatik lenf nodu sayısının rekürensle ilişkisi olmadığını bildiren çalışmalar olmakla birlikte (25), diğer çalışmalarda metastatik lenf nodu sayısı arttıkça rekürens oranının arttığı,

rekürrens zamanının kısaldığı bildirilmektedir (11,27). Hem santral hem de lateral lenf nodu metastazlı hastalar postoperatif dönemde nüks açısından daha dikkatli takip edilmelidirler.

Çalışmamızın temel sınırlayıcıları vaka sayısının sınırlı olması ve çalışmanın retrospektif olmasıdır.

Sonuç olarak PTK'de özellikle bölgesel rekürrensle ilişkili olan lenf nodu metastazı sık olup, öncelikle santral bölge lenf nodlarında metastaz ortaya çıkmaktadır. Tiroid dışı yayılım, multifokalite ve lenfo-

vasküler invazyon varlığında santral metastaz riski yüksektir. Santral metastaz gelişen hastalarda lateral metastaz gelişme riski daha yüksektir. Preoperatif lenf nodu metastazını kesin olarak ortaya koyabilecek net bir klinik veya patolojik bulgu olmamasına rağmen, tüm hastalar ameliyat öncesi görüntüleme yöntemleri ile ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidirler. Daha etkili sonuçlar için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Tuttle RM, Leboeuf R, Martorella AJ. Papillary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 753-78.
2. Mazzaferri EL, Kloss RT. Carcinoma of follicular epithelium: Radioiodine and other theratments and outcomes. In: Breverman LE, Utiger RD (eds). *The thyroid: A fundamental and Clinical Text. 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005.p.934-66.*
3. McHenry CR, Stulberg JJ. Prophylactic central compartment neck dissection for papillary thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 2014; 94: 529-40.
4. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Risk group stratification and prognostic factors in papillary carcinoma of thyroid *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 534-8.
5. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 2008; 144: 1070-7.
6. Uludağ M, Emre AU, Koçak S, İlgör A. Papiller tiroid karsinom. İlgör A, Uludağ M (editör). *Tiroid. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.p.423-50.*
7. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1447-63.
8. <http://www.cancerstaging.org/staging/index.html>
9. Roh JL, Park JY, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg* 2007; 245: 604-10.
10. Wada N, Masudo K, Nakayama H, Suganuma N, Matsuzu K, Hirakawa S, et al. Clinical outcomes in older or younger patients with papillary thyroid carcinoma: impact of lymphadenopathy and patient age. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 202-7.
11. Ito Y, Jikuzono T, Higashiyama T, Asahi S, Tomoda C, Takamura Y, et al. Clinical significance of lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma located in one lobe. *World J Surg* 2006; 30: 1821-8.
12. Fritze D, Doherty GM. Surgical management of cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 285-300.
13. Wang TS, Dubner S, Szynter LA, Heller KS. Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 110-3.
14. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994; 18: 559-67.
15. Park JP, Roh JL, Lee JH, Baek JH, Gong G, Cho KJ, et al. Risk factors for central neck lymph node metastasis of clinically noninvasive, node-negative papillary thyroid microcarcinoma. *Am J Surg* 2014; 208:412-8.
16. Grigsby PW, Reddy RM, Moley JF, Hall BL. Lymph node metastases in differentiated thyroid cancer under 2 cm. *Surgery* 2006; 140: 1050-4.
17. Lee YS, Lim YS, Lee JC, Wang SG, Kim JJ, Lee BJ. Clinical implication of the number of central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: preliminary report. *World J Surg* 2010; 34: 2558-63.
18. Ito Y, Fukushima M, Higashiyama T, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, et al. Tumor size is the strongest predictor of microscopic lymph node metastasis and lymph node recurrence of N0 papillary thyroid carcinoma. *Endocr J* 2013; 60: 113-7.
19. Salter KD, Andersen PE, Cohen JJ, Schuff KG, Lester L, Shindo ML, et al. Central nodal metastases in papillary thyroid carcinoma based on tumor histologic type and focality. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136: 692-6.
20. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, Honetschlager JA, Richards ML, Thompson GB. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg* 2010; 34: 1192-202.
21. Liu Z, Wang L, Yi P, Wang CY, Huang T. Risk factors for central lymph node metastasis of patients with papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 932-7.
22. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, et al. Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection. *World J Surg* 2007; 31: 2085-91.
23. Alzahrani AS, Al Mandil M, Chaudhary MA, Ahmed M, Mohammed GE. Frequency and predictive factors of malignancy in residual thyroid tissue and cervical lymph nodes after partial thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2002; 131: 443-9.
24. Machens A, Dralle H. Prediction of mediastinal lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 171-6.
25. Roh JL, Kim JM, Park C. Lateral cervical lymph node metastases from papillary thyroid carcinoma: pattern of nodal metastases and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1177-82.

26. Bardet S, Malville E, Rame JP, Babin E, Samama G, De Raucourt D, et al. Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 551-60.

27. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5723-9.