



# Multifokal Tiroid Papiller Kanserlerinde Boyun Metastatik Hastalığı

## Metastatic Neck Disease in Multifocal Thyroid Papillary Cancer

© Burak Ertaş, © Hakan Kaya\*, © Alper Özdilek, © Serdar Giray\*, © Fatma Tokat\*\*\*, © Mete Düren\*

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

\*Acıbadem Maslak Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Multifokal papiller tiroid kanseri (MPTK) agresif ve kötü prognoza sahiptir, bu çalışmada MPTK'li hastalarda boyun lenf nodu metastaz özellikleri değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Ocak 2010 - Aralık 2017 tarihleri arasında papiller tiroid kanseri tanısı ile total tiroidektomi yapılmış 2530 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi ve multifokal tiroid papiller kanseri saptanan 515 olgunun yaş, cinsiyet, tümör boyutu, tiroid kapsül invazyonu, boyun metastatik hastalığı değerlendirildi.

**Bulgular:** Olgular multifokal/unifokal olarak iki gruba ayrıldı ve iki grup tiroid kapsül invazyonu (%29,9/%10,86), tümör ortalama çapı (15,9 mm/16,1 mm), santral lenf nod metastazı (%56,5/%18,3), lateral boyun lenf metastazı (%23,1/%6,3) bakımından karşılaştırıldı. Kapsül invazyonunun, multifokalite riskinde artış ile bağlantısı olduğu görüldü. Multifokal hastalarda kapsül invazyonu, santral ve lateral boyun metastazları unifokal hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** Multifokal tiroid kanseri hastalarında primer cerrahi tedavi olarak bilateral total tiroidektomi ile beraber bilateral santral boyun diseksiyonu yapılması tavsiye etmekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** Papiller kanser, multifokal tümör, boyun metastazı

### Abstract

**Aim:** Multifocal papillary thyroid cancer (MPTC) has aggressive and poor prognosis. The main aim of this study was to evaluate the lymph node metastasis pattern in MPTC patients.

**Methods:** We retrospectively investigated the records of 2530 patients who underwent thyroidectomy for papillary thyroid cancer between January 2010 and December 2017. The age, gender, tumor size, thyroid capsule invasion and neck metastatic disease were evaluated in 515 of these patients having MPTC.

**Results:** We compared multifocal and unifocal papillary thyroid cancer patients considering papillary thyroid capsule invasion (29.9%/10.86%), mean tumor diameter (15.9 mm/16.1 mm), central lymph node metastasis (56.5%/18.3%) and lateral neck lymph node metastasis (23.1%/6.3%). Capsule invasion was associated with an increased risk of multifocal disease. The incidence of capsular invasion and central and lateral neck metastases in MPTC patients was statistically significantly higher than in patients with unifocal thyroid papillary cancer ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** We recommend bilateral total thyroidectomy and bilateral central neck dissection as primary surgical treatment in multifocal thyroid cancer patients.

**Keywords:** Papillary cancer, multifocal tumor, neck metastasis

### Giriş

Son dekatlarda tiroid kanseri insidansı hızla artış göstermektedir (1). Bunun nedeni özellikle yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi gibi tanısal araçlarda gelişmeler ve bunların sık

olarak kullanılmasıdır (2,3). Tiroid kanserleri arasında en sık görülen histopatolojik tip olan papiller kanser, tüm hastaların %85'inden fazlasını oluşturmaktadır ve tiroid kanserlerinde artış oranında sorumlu olan tiptir (4). Her ne kadar bu tümörler; yavaş ve iyi seyirli olarak bilirse de bazı

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Burak Ertaş

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 533 326 58 28 E-posta: drbertas@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/ 0000-0002-5347-3878

**Geliş Tarihi/Received:** 29 Ağustos 2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06 Eylül 2018

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital  
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

klinikopatolojik özellikli tümörler kötü prognozu olan agresif davranış sergileyebilir (5,6). Papiller tiroid kanserinde (PTK) unilateral veya bilateral olarak multifokal tümör görülmesi nadir değildir. Klinik olarak tiroid bezi içerisinde anatomik olarak birbirinden ayrı iki veya daha fazla odağın olması multifokal tiroid papiller kanseri olarak adlandırılır. Daha sık olarak multipl mikrokarsinomlar olarak görülür iken bazen de multipl makroskopik lezyonlar olarak saptanabilir (7). Diferansiye tiroid kanserlerinde servikal lenf nodu (LN) metastazlarının önemi konusunda tartışmalar halen devam etmektedir. Diferansiye tiroid kanserli hastalarda bölgesel servikal LN metastazları, erken ve sık olarak görülür (8). Güncel evreleme sistemlerinde nodal metastazların özellikle yaşlı hastalarda daha kötü prognozlu olduğu bilinmektedir. Artan sayıda yayında metastatik LN'nin sayısı ve boyutu gibi özelliklerin de prognoz üzerine etkili olabileceği vurgulanmaktadır.

Multifokal tümörler; tek bir malign kaynaktan çıkıp intratiroid yayılımla olabilmekte veya çok sayıda birbirinden bağımsız odaktan köken alabilmektedir (7). Multifokal tiroid papiller kanser sıklığı değişik çalışmalarda %18-87 arasında bildirilmiştir (5,6,7,9). Tiroid kanserlerinde multifokalite ile boyun LN'lerine, özellikle de santral bölge LN'lerine metastazlar arasında sıkı bir ilişki olduğu bildirilmektedir (10). Papiller multifokal tiroid kanserli hastalarda santral kompartman LN metastatik hastalığın olguların %30-90 oranında saptandığını bildiren çalışmalar mevcuttur (11). Ancak multifokal PTK hastalarında servikal LN tutulumları sıklığını etkileyen faktörler ve klinik özelliklerine ilişkin yeterince sonuç bildirilmemiştir.

Bu çalışmada amacımız multifokal PTK hastalarda retrospektif olarak dosya incelemesi ile boyun metastatik hastalığı risk faktörlerinin ortaya konması ve klinikte tedavi kararı vermeye ve hastayı bilgilendirmeye ışık tutmaktır.

Bu çalışmada santral LN metastazları olan multifokal TPK'ye odaklanılmıştır.

## Yöntemler

Bu çalışma Maslak Acıbadem Hastanesi Tiroid Cerrahisi Kliniğinde Ocak 2010 - Aralık 2017 tarihleri arasında PTK tanısı ile total tiroidektomi yapılmış 2530 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiş ve olgular multifokal (n=515) ve unifokal (2015) tiroid papiller kanseri tanısı almış olmalarına göre iki grupta değerlendirilmiştir. Her iki grup tümör özellikleri ve boyun metastatik hastalıkları yönünden karşılaştırılmıştır. Preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsileri ve cerrahi sonrası patoloji parçaları aynı patoloji ekibince incelenmiştir. Tüm cerrahiler aynı ekip tarafından gerçekleştirilmiştir. Patolojik sonuçlarında tümör tanısı ve odak sayısı ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Multifokal tümör saptanan 515 hastanın tamamında bilateral santral boyun diseksiyonu ile beraber bilateral total tiroidektomi

uygulanmış idi. Hastaların yaşları 18 ile 84 arasında değişmekteydi. Soliter tiroid papiller kanserli 2015 hasta ise diğer grubu oluşturmamış idi.

Total tiroidektomi dışı cerrahiler yapılan, bilateral santral boyun diseksiyon yapılmayan hastalar, ailede PTK hikayesi olan, radyasyon maruziyet hikayesi olan veya kayıtlarında eksiklik görülen hastalar çalışma dışında tutuldu. Bu çalışmada tümörlerden en büyük olanın boyutu multifokal tümörde en büyük tümör olarak değerlendirildi.

Hasta klinik özellikleri (yaş, cinsiyet), tümör histolojik özellikleri (en büyük tümör boyutu, tek veya multifokal olması, kapsüler invazyon, ekstratiroid yayılım) değerlendirildi.

Hastalardan cerrahi öncesi tıbbi onamları alınmıştır ve çalışmamızın etik kurul onayı Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Etik Kurulu 2018-12/6 karar numarası ile verilmiştir.

Histolojik tanımlar Dünya Sağlık Örgütü sistemine göre sınıflandırıldı. Univaryant ve multivaryant analizlerde multifokal PTK santral boyun kompartmanları tutulumu riskleri üzerine yoğunlaşıldı.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın istatistiksel analizlerinde SPSS programı kullanıldı. Kategorik değişkenler numaralar ile temsil edildi ve Student's sample t-test ve chi-square test veya Fisher-exact chi-square test kullanıldı.

## Bulgular

PTK soliter tümörlü olanlar ile multifokal tümörlü olan hastalarda; yaş cinsiyet, kapsüler invazyon, ekstratiroid yayılım, en büyük tümör boyutu gibi klinik ve patolojik faktörler karşılaştırıldı.

İki bin beş yüz otuz PTK hastanın yaş ortalaması 39,32 (18-84 yaş arası) idi. Hastaların 236'sı erkek (%9,32), 2294'ü kadın (%90,68) idi. Erkek hastalarda yaş ortalaması 42,16±12,8, kadınlarda ise 38,99±14,6 idi (Tablo 1).

Multifokal hastalığı olan 515 hastada hastalık 176'sında bilateral, 339'unda tek lobda idi (156 sağ lob, 183 sol lob'da).

Multifokal hastalığı olan 515 hastanın 432'i kadın, 83'ü erkekti. Yaş ortalaması 38,11±8,1 (18-81 yaş arası) idi.

Multifokal 515 hastanın patolojik incelemesinde tiroid kapsül invazyonu 154 (%29,9) olguda vardı, tümör çapı ortalama 15,9 mm (3-75 mm), santral LN metastazı 291 olguda (%56,5), perinodal invazyon 82 olguda (%28,1) ve metastatik LN sayısı ortalama 3,81 adet (1-15 arası) idi.

Lateral boyun diseksiyonu toplamda 236 (%9,32) olguda uygulandı. Bunların 119'u (%23,1) multifokal, 127'si (%6,3) ise unifokal hastalığa sahip hastalardı. Lateral boyun diseksiyonu hastaların 109'unda bilateral boyuna, 55'inde sağ boyuna, 72'sinde sol boyuna uygulandı. Böylece 236 olguda 345 boyun diseke edildi (Tablo 2).

**Tablo 1. Multifokal ve unifokal hastalıkta demografik bilgiler ve tümör özelliklerinin karşılaştırılması**

	Multifokal	Unifokal
Hasta sayısı, n (%)	515 (20,3)	2015 (79,7)
Yaş, ort ± SS (min-maks)	38,11±8,1 (17-81)	40,04±7,2 (18-84)
Cinsiyet (E/K), n	83/432	153/1862
Tümör çapı, ort ± SS (min-maks)	15,9±9 mm (3-75 mm)	16,1±11 mm (4-55 mm)
Tiroid kapsül invazyonu, %	%29,9	%10,86
Santral lenf nodu metastaz, %	%56,5	%18,3
Santral perinodal invazyon, %	%28,1	%17,07
Lateral boyun metastaz, %	%23,1	%6,3
Lateral boyun perinodal invazyon, %	%36,97	%15,74

E: Erkek, K: Kadın, ort: Ortalama, SS: Standart sapma, min: Minimum, maks: maksimum

**Tablo 2. Lateral boyun diseksiyonu boyun lenf düğümü metastazlarının bölgelere göre dağılımı**

Boyun metastaz bölgeleri	Multifokal		Unifokal	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol
2. bölge	13	12	12	14
3. bölge	30	23	17	11
4. bölge	34	48	21	32
5. bölge	19	21	14	19

Sol boyun diseksiyonu uygulanan multifokal PTK'li hastalarda metastazların bölgelere göre dağılımı incelendiğinde; 2. bölgede 12, 3. bölgede 23, 4. bölgede 48 ve 5. bölgede 21 hastada metastaz saptandı. Perinodal invazyon 18 hastada mevcuttu.

Sağ boyun diseksiyonu uygulanan multifokal PTK'li hastalarda metastazların bölgelere göre dağılımı incelendiğinde; 2. bölgede 13, 3. bölgede 30, 4. bölgede 34 ve 5. bölgede 19 hastada metastaz saptandı. Perinodal invazyon 26 hastada mevcuttu.

Unifokal hastalığı olan 2015 hastada hastalık 1261'inde sağ lob, 754'ünde sol lobda idi. Unifokal hastaların 1862'si kadın, 153'ü erkekti. Yaş ortalaması 40,04±7,2 (17-84 yaş arası) idi.

Unifokal 2015 hastanın patolojik incelemelerinde tiroid kapsül invazyonu 219 (%10,86) olguda mevcuttu, tümör çapı ortalama 16,1 mm (4-55 mm) idi, santral LN metastazı 369 olguda (%18,3), perinodal invazyon 63 olguda (%17,07) mevcuttu ve metastatik LN sayısı ortalama 2,1 adet (1-16 arası) idi.

Sol boyun diseksiyonu uygulanan unifokal PTK'li hastalarda metastazların bölgelere göre dağılımı

incelendiğinde; 2. bölgede 14, 3. bölgede 11, 4. bölgede 32 ve 5. bölgede 19 hastada metastaz saptandı. Perinodal invazyon dokuz hastada mevcuttu.

Sağ boyun diseksiyonu uygulanan unifokal PTK'li hastalarda metastazların bölgelere göre dağılımı incelendiğinde; 2. bölgede 12, 3. bölgede 17, 4. bölgede 21 ve 5. bölgede 14 hastada metastaz saptandı. Perinodal invazyon 11 hastada mevcuttu.

Multifokal/unifokal olgular incelendiğinde tiroid kapsül invazyonu (%29,9/%10,86), tümör ortalama çapı (15,9 mm/16,1 mm), santral LN metastazı (%56,5 /%18,3), lateral boyun lenf metastazı (%23,1/%6,3) olarak saptandı.

Çalışmamızda multifokal tümörlerin unifokal tümörler ile karşılaştırıldığında daha agresif, daha fazla santral ve lateral boyun metastazı yaptığı ve iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p<0,001$ ).

## Tartışma

PTK en sık görülen tiroid kanseri histopatolojik tipi olup, LN metastazları özellikle santral bölgeye (6. bölgeye) metastaz yapmaya meyillidir (10). Bu konuda multifokal TPK'de LN metastazları ile ilgili çok fazla çalışma İngilizce literatürde yer almamaktadır. Genellikle PTK'lerinin mükemmel prognoza sahip ve düşük mortalite oranlarının olduğu bilinmektedir. PTK'lerin 30 yıllık sağkalım oranları total ve near total tiroidektomilerde birbirine benzer ve radyoaktif iyot (RAİ) ablasyonu ile beraber veya onuz %90'ların üzerinde son derece iyi sonuçlar bildirilmektedir (12). Fakat halen oldukça agresif seyirli olgular da literatürde bildirilmektedir (13).

Bu çalışmada daha evvel yapılan çalışmalarda bildirilen sonuçlara benzer olarak multifokal hastalık unifokal hastalık ile karşılaştırıldığında multifokal hastalığın daha agresif olduğu görülmektedir (5,14). Multifokal TPK sıklığı değişik serilerde %18-87 arasında bildirilmektedir, bizim serimizdeki oran ise %20,3 idi (9).

Soliter PTK'lerin hastalarda santral LN tutulumu %50 olarak bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda soliter tiroid tümörlü hastalarda santral LN metastazı sıklığı %18,3 iken multifokal tümörlü hastalarda ise santral lenf nodu metastazı sıklığı %56,5 saptanmıştır. Bu iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

PTK'lerde LN metastazlarının kötü prognostik faktör olup olmadığı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Birkaç çalışmada (15-18) LN metastazlarını kötü prognostik faktör olarak bildirmişken, diğer bazı çalışmalarda (19,20) ise LN pozitifliğinin hasta prognozları üzerine uzun süreli etkisi olmadığı bildirilmektedir. Fakat LN metastazı olan olgularda rekürens ile sıkı bağlantısı olduğu oldukça kabul gören bir bağlantılı faktördür (21).

Çalışmamızda multifokal tiroid kanserli hastalarda tiroid kapsül invazyonu ve boyun LN'lerine metastazi ile arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Tek ve çok değişkenli analizlerde özellikle 6. bölge LN'lerine metastaz üzerine multifokal tümörlerin bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür.

Multifokalite; PTK'lerde özellikle santral kompartman LN'lerine metastaz riskini arttırmaktadır.

Amerikan Tiroid Derneği'nde klinik LN metastazi olan olgularda tedavi edici santral boyun diseksiyonu tavsiye edilmektedir (22). Buna karşılık profilaktik boyun santral bölge diseksiyonunun rolü halen tartışmalı bir konu olarak devam etmektedir (23). PTK'li hastalarda yaklaşık %30-90 arasında klinik veya okült LN metastazi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (11). Profilaktik santral boyun diseksiyonundan postoperatif ciddi komplikasyon sıklığı artışı nedeniyle (rekürren larengeal sinir paralizisi ve hipoparatiroidizm riskleri) çoğu cerrah tarafınca uygulamaktan kaçınılmaktadır (24). Bu nedenle birkaç çalışmada profilaktik boyun diseksiyonunun sadece yüksek riskli hasta grubunda (erkek, çok genç yaşta, büyük tümör hacmi olan hastalarda ve ekstratiroid uzanım olan hastalarda) düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir (25,26).

Bununla beraber santral bölge LN'lerinin diseke edilmesi, tümörün tam ve doğru evrelemesini sağlayarak postop RAI tedavisi gerekliliğini daha doğru olarak değerlendirecek bir parametre oluşturur. Aynı bir önemi de tümör rekürrensi durumunda santral kompartman bölgesinde özellikle ikinci cerrahi gereksiniminde bu bölgede komplikasyon riskinin çok daha fazla artışıdır (27).

Önemli bir konu da tecrübeli cerrahların elinde yapılan santral kompartman diseksiyonu göreceli olarak güvenli bir cerrahi olarak yapılabilmektedir. Bu lokal rekürrenslere koruyacak ve santral kompartmanda mikroskopik metastazların çıkarılmasını sağlayarak sağkalım üzerine pozitif katkısı olacaktır (28).

Bizim çalışmamız retrospektif olmasına rağmen, tüm operasyonların aynı cerrahi ekip tarafından gerçekleştirilen ve aynı patolog ekibince yorumlanan geniş bir seri olması nedeniyle değer taşımaktadır. Wang ve ark. (29) insular histotip ve tall cell varyant hastalarında daha kötü prognoz olduğunu, klasik PTK hastalara göre daha agresif olduğunu ve multifokalite, ekstratiroid yayılım, LN metastazi, uzak metastaz ve rekürrensin daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir.

## Sonuç

Çalışmamızda saptadığımız sonuçlar göz önüne alındığında multifokal tümör daha agresif ve kötü prognoza sahiptir. Multifokal PTK'li hastaların primer cerrahi tedavisinde bilateral total tiroidektomi ve bilateral santral LN diseksiyonu yapılmasını tavsiye etmekteyiz.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.D., B.E. Konsept: M.D., B.E. Dizayn: M.D., B.E. Veri Toplama veya İşleme: H.K., A.Ö. Analiz veya Yorumlama: B.E., M.D., S.G. Literatür Arama: H.K., S.G., F.T. Yazan: B.E.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

- Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. *Thyroid* 2013;23:885-91.
- Conzo G, Calò PG, Sinisi AA, et al. Impact of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence of differentiated thyroid cancer in clinically node-negative patients: a retrospective study of a large clinical series. *Surgery* 2014;155:998-1005.
- Li N, Du XL, Reitzel LR, et al. Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in the United States: review of incidence trends by socioeconomic status within the Surveillance, Epidemiology and End Results registry, 1980-2008. *Thyroid* 2013;23:103-10.
- Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295:2164-7.
- Kuo SF, Lin SF, Chao TC, et al. Prognosis of multifocal papillary thyroid carcinoma. *Int J Endocrinol* 2013;2013:809382.
- Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Head Neck* 1996;18:127-32.
- Lu Z, Sheng J, Zhang Y, et al. Clonality analysis of multifocal papillary thyroid carcinoma by using genetic profiles. *J Pathol* 2016;239:72-83.
- Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of nodal and distant metastasis based on histologic varieties in differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1996;172:692-4.
- Tam AA, Özdemir D, Çuhacı N, et al. Association of multifocality, tumor number, and total tumor diameter with clinicopathological features in papillary thyroid cancer. *Endocrine* 2016;53:774-83.
- Grodski S, Cornford L, Sywak M, et al. Routine level VI lymph node dissection for papillary thyroid cancer: surgical technique. *ANZ J Surg* 2007;77:203-8.
- Caron NR, Clark OH. Papillary thyroid cancer: surgical management of lymph node metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6:311-22.
- Malterling R. R., Andersson R. E., Falkmer S., Falkmer U., Niléhn E., Jrhult J. Differentiated thyroid cancer in a Swedish county—long-term results and quality of life. *Acta Oncologica* 2010;49:454-9.
- Marcy PY, Thariat J, Peyrottes I, et al. Fulminant lethal spread of occult papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2010;20:445-8.

14. Qu N, Zhang L, Ji QH, et al. Number of tumor foci predicts prognosis in papillary thyroid cancer. *BMC Cancer* 2014;14:914.
15. Wang Q, Chu B, Zhu J, et al. Clinical analysis of prophylactic central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Clinical and Translational Oncology* 2014;16:44-8.
16. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, et al. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg* 2005;71:731-4.
17. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, 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.
18. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, et al. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer* 2006;106:524-31.
19. Riss JC, Peyrottes I, Chamorey E, et al. Prognostic impact of tumour multifocality in thyroid papillary microcarcinoma based on a series of 160 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2012;129:175-8.
20. Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, et al. Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Head Neck* 1996;18:127-32.
21. Wang LY, Palmer FL, Nixon IJ, et al. Central lymph node characteristics predictive of outcome in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2014;24:1790-5.
22. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 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;26:1-133.
23. Sancho JJ, Lennard TWJ, Paunovic I, et al. Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 2014;399:155-63.
24. Ito Y, Uruno T, Nakano K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003;13:381-7.
25. Song CM, Lee DW, Ji YB, et al. Frequency and pattern of central lymph node metastasis in papillary carcinoma of the thyroid isthmus. *Head Neck* 2015;38:E412-6.
26. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbutto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3713-20.
27. Chow SM, Law SCK, Chan JKC, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003;98:31-40.
28. Simon D, Goretzki PE, Witte J, Röher HD. Incidence of regional recurrence guiding radicality in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg* 1996;20:860-6.
29. Wang X, Cheng W, Liu C, et al. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: current evidence on clinicopathologic features and molecular biology. *Oncotarget* 2016;7:40792-9.